Aus dem pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit.
(Direktor: Geheimrat **Benda**.)

Lane Medical Library

Schwierigkeiten der klinischen und anatomischen Diagnose des hämolytischen Ikterus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Johanna Rosenberg

Berlin 1926.

München. Verlag von J. F. Bergmann. 1926.

Prom. 19. 11. 26

125

Aus dem pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit.
(Direktor: Geheimrat **Benda**.)

Schwierigkeiten der klinischen und anatomischen Diagnose des hämolytischen Ikterus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Johanna Rosenberg

Berlin 1926.

München. Verlag von J. F. Bergmann. **1926.**

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Aus dem pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit
(Direktor: Geheimrat Benda).

Schwierigkeiten der klinischen und anatomischen Diagnose des hämolytischen Ikterus.

Von

Johanna Rosenberg.

Seit Minkowski auf dem Kongress für innere Medizin in Wiesbaden im Jahre 1900 zum ersten Male das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus darstellte, ist viel über diese Erkrankung diskutiert und geschrieben worden. Weitaus die Mehrzahl der Arbeiten hat sich mit Fragen der Symptomatologie und der Pathogenese beschäftigt, genaue pathologisch-anatomische Befunde der hauptsächlich in Betracht kommenden Organe findet man aber nur ganz vereinzelt.

Was die Ätiologie des hämolytischen Ikterus anbetrifft, so stehen sich heute im wesentlichen zwei Anschauungen gegenüber. Die eine, von Eppinger vertreten, sieht als Krankheitsursache eine primäre Überfunktion der Milz, die sich vor allem darin äussert, dass allzuviel Erythrozyten in der Pulpa der Milz zerstört werden. Eppinger glaubt, dass Veränderungen, die er in den Wandungen von Milzgefässen gefunden hat, eine Verdrängung des Blutes aus den Sinus zur Folge haben. Schon allein der Kontakt der leicht lädierbaren Erythrozyten mit dem Zellmaterial der roten Pulpa genüge, um diese zu einem raschen Untergange vorzubereiten. Die definitive Zerstörung allerdings falle nicht der Milz, sondern den Kupfferschen Sternzellen zu, der Ikterus aber entstehe nur, wenn die Leberzellen nicht mehr imstande sind, das Plus an von den Kupfferschen Sternzellen gebildetem Bilirubin zu bewältigen, so dass der Farbstoff in den Kreislauf übertritt.

Die Vertreter dieser Theorie stützen sich auf die Tatsache, dass in der Mehrzahl der Fälle die meisten Symptome des hämolytischen Ikterus nach Milzexstirpation verschwinden.

Die zweite Anschauung, von Naegeli vertreten, sieht die Ursache des Leidens in einer krankhaften Anlage der Erythrozyten, die sich sowohl in ihrer Kleinheit als auch in ihrer verminderten osmotischen Resistenz gegenüber

Kochsalzlösungen äussert. Die konstitutionell minderwertigen Erythrozyten besitzen eine verminderte Widerstandskraft gegen die physiologische Abbaufunktion der Milz, so dass sie rascher und in grösserem Umfange zu Grunde gehen als normale Erythrozyten. Frey hat durch vergleichende Zählung der roten Blutkörperchen aus Milz- und Ohrvene und Arterien nachgewiesen, dass die Erythrozyten zerstörende Funktion der Milz qualitativ zunimmt, wenn durch Blutgifte die Resistenz der Erythrozyten eine Herabsetzung erfährt, dass sie aber aufgehoben wird, wenn durch Phenylhydrazin die Resistenz erhöht wird. Durch die dauernd erhöhte funktionelle Inanspruchnahme der Milz bilde sich sekundär eine Hyperplasie und damit eine Steigerung ihrer Erythrozyten zerstörenden Tätigkeit.

Auch diese Theorie stützt sich auf den Erfolg bzw. Misserfolg der Splenektomie. Ist die Milz entfernt, so werden die Zerstörungsmöglichkeiten der besonders empfindlichen Erythrozyten reduziert, so dass der Blutzerfall nicht oder nur unbedeutend das physiologische Mass übersteigt. Das Grundübel aber, das sich in der Resistenzverminderung der Erythrozyten äussert, bleibt bestehen.

Dass aber nicht immer die Milz die Hauptzerstörungsstelle der Erythrozyten ist, beweist ein Fall von Dick, bei dem die Splenektomie ohne jeden Erfolg war, da die Leber die grössten pathologischen Veränderungen aufwies.

Schüpbach lehnt die splenogene Theorie als Ursache des pathologischen Blutzerfalls ab. Nach seiner Auffassung ist der hereditäre hämolytische Ikterus eine Blutkrankheit, der erworbene ein Symptomkomplex im Verlaufe verschiedener Krankheiten, speziell Infektionen und Intoxikationen. Meist verschwinden die Symptome mit der Abheilung des Leidens. Verschwinden sie aber nicht, so führen sie zur Vererbung. Die Krankheit vererbt sich immer direkt vom Kranken auf den Kranken. Durchschnittlich wird die Hälfte der Kinder eines Patienten von dem Leiden befallen, während die andere Hälfte gesund bleibt. Freigebliebene Kinder aus solchen Familien haben immer nur gesunde Kinder erzeugt.

Die Entfernung der Milz hindert aber nicht die Vererbung des Leidens. Dieses zeigt ein von Hattesen beschriebener Fall der Familie Röschmann, bei dem die Mutter 9 Jahre nach der Splenektomie ein Kind gebar, das die Symptome des hämolytischen Ikterus in schwerer Form zeigte.

Gleichzeitig mit den ersten Veröffentlichungen Minkowskis liess Hayem einen ähnlichen Fall publizieren, der sich aber von dem Fall Minkowskis dadurch unterschied, dass der Ikterus weder kongenital noch hereditär veranlagt war. Seit dieser Zeit neigt man dazu, den Ikterus in einen kongenitalen, familiären (Typus Minkowski) und einen erworbenen (Typus Hayem) einzuteilen. Auch Eppinger hält an dieser Trennung fest, während Gänsslen und Zipperlen in einer vor kurzem erschienenen Arbeit diese ablehnen. Sie kennen keinen erworbenen hämolytischen Ikterus, sondern

sie sehen in solchen Fällen nur Träger einer hämolytischen Konstitution, die durch irgend einen Stoss aus ihrer Kompensation, ihrem Latenzstadium herausgeworfen werden. Sie stellen Bildern mit voll ausgeprägten Erscheinungen sog. kompensierte Formen gegenüber, wo entweder das Knochenmark oder die Leber oder beide sich auf das Übermass der, durch den Blutzerfall an sie gestellten Anforderungen einstellen und keine Ausfallerscheinungen zeigen. Schliesslich unterscheiden sie ganz leichte Formen der hämolytischen Konstitution, die nur einen Hauch der Krankheit zeigen, dieselbe aber nachweislich vererben können.

Was die Prognose des hämolytischen Ikterus betrifft, so kann man sie im allgemeinen als günstig bezeichnen. „Ils sont plus ictériques que malades", sagte Chauffard. Wenn man sich auch heute vorsichtiger fasst, da man jederzeit bei Patienten mit hämolytischen Ikterus mit einem Knochenmarkskollaps mit lebensbedrohlicher Anämie rechnen muss, so gibt es doch nur ganz vereinzelte Fälle, wo der Patient an seiner Erkrankung zugrunde geht. Damit mag es zusammenhängen, dass man so wenig pathologisch-anatomische Untersuchungen der hauptsächlich in Betracht kommenden Organe gemacht hat.

Der Mangel an histologischen Befunden, dann aber die Schwierigkeiten der Diagnosenstellung rechtfertigen die Mitteilung von Untersuchungsergebnissen, die ich an zwei Fällen festgestellt habe.

Der 1. Fall, der ein 8 Monate altes Kind betrifft, scheint aus zwei Gründen besonders erwähnenswert.

1. Er weicht in seinen Symptomen wesentlich von den meist in der Literatur beschriebenen Fällen ab und bereitet infolgedessen bei der Diagnosenstellung Schwierigkeiten.

2. Soweit ich die Literatur überblicke, sind nur ganz vereinzelte Fälle von hämolytischen Ikterus bei Säuglingen beobachtet und hier zum erstenmal die Organe einer genauen pathologisch-anatomischen Untersuchung unterworfen worden.

Krankengeschichte von A. B., geboren am 22. August 1923.

Am 31. Jan. 1924 wurde das Kind in das Krankenhaus aufgenommen. (Städt. Waisenhaus, Alte Jakobstrasse.)

Status: Auffallend blasses Kind, wachsgelbe Hautfarbe, Tonus und Fettpolster sind sehr mässig, Schleimhäute sind sehr schlecht durchblutet. Geringe Andeutung eines rachitischen Rosenkranzes, exspiratorische Dyspnoe. Der Leberrand ist fühlbar, ebenso der untere Milzpol.

Die Milz fühlt sich derb an.

10. Febr. Blut: Hämogl. 50%, Erythrozyten 2800000, Leukozyten 9600, kernhaltige Erythrozyten.

14. Febr. Die Milz ist erheblich vergrössert, reicht bis drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Die Hautfarbe ist subikterisch.

21. Febr. Die Leber ist hart und scharfrandig, reicht bis zur Nabelhöhe, Milz drei Querfinger unterhalb des Rippenbogens hart und scharfrandig.

2. März. Varizellen mit Fieber bis 39,1°.

8. März. Kein Fieber mehr.

15. März. Bronchitis, Temperatur 38°, Hämogl. 43%, Erythrozyten 2780000, Leukozyten 5200, Normoblasten.

19. März. Injektion von 40 ccm. Zitratblut, ½ Stunde nach der Injektion Erbrechen.

22. März. Das Kind sieht subikterisch aus, Hämogl. 45%, Erythrozyten 2700000.

24. März. Ikterus abgeklungen.

31. März. 90 ccm Zitratblut, nach Infusion unruhig, Brechreiz.

1. April. Temperatur 40°.

3. April. Hämogl. 51%, Erythrozyten 3250000.

7. April. Otitis media, Hämogl. 48%, Erythrozyten 3250000, Leukozyten 18000, Polynukleäre 36%, Lymphozyten 57%, Eosinophile 3,5%, Übergangszellen 3%.

12. April. Resistenz: totale Hämolyse bei 0,66, 110 ccm Zitratblut. Nach Injektion Meteorismus, Unruhe, Erbrechen.

15. April. Unterer Pol der Milz ist 13 cm unterhalb der Mammilla in die Mammillarlinie reichend, Wassermann negativ auch nach Provokation mit Neosalvarsan.

22. April. Milz noch etwas weiter herunterreichend sehr derb und glatt, Leber überragt den Rippenbogen um 1 bis 2 Querfinger, Leib sehr aufgetrieben. Verschiebliche Dämpfung (Aszites), Rachen stark gerötet, Gaumen und Rachentonsillen zerklüftet, kein Belag, Bronchitis, Temperatur 37°, Hämogl. 48%, Erythrozyten 2260000, Leukozyten 5000. Keine Haut- und Schleimhautblutungen. Am rechten Bein über der Ferse fast pfenniggrosser, braun pigmentierter Fleck, geringe Achsel- und Inguinaldrüsenschwellung.

24. April. Zunahme des Aszites, Zwerchfellhochstand, Lunge-Leber Grenze rechts vierte Rippe, Spitzenstoss im fünften I. K. R. Diffuse Bronchitis, Temperatur 39,3°, das Kind ist munter.

29. April. Bauchpunktion ergibt kaum 1 ccm blutig-seröse Flüssigkeit. Leber etwa 2 cm unter dem Rippenbogen ist derb, Milz sehr hart, reicht fast bis zum Beckenkamm. Am Nacken zahlreiche punktförmige Hautblutungen, Thrombozyten 60 bis 80000, Bronchitis geht etwas zurück.

1. Mai. Kind ist wieder leicht ikterisch.

8. Mai. Milz von sehr derber Konsistenz, reicht fast bis ins kleine Becken, glattrandig von gleichmässiger Oberfläche, Haut äusserst blass, wachsartig, jedoch kein deutlicher Ikterus, auch die Skleren sind nicht ikterisch. Am Nacken und auf der Bauchhaut sind zahlreiche kleine Petechien. Urin: Urobilin, Urobilinogen negativ.

Wegen des rapiden Wachstums der Milz in den letzten Wochen, und in Anbetracht der hämolytischen Fähigkeiten mit Neigung zu Blutungen bei Thrombopenie als hämolytische Anämie, bzw. hämolytischer Ikterus oder Typus Gaucher zur Milzexstirpation dem Moabiter Krankenhaus überwiesen.

Bei der Aufnahme folgender Status:

Seinem Alter entsprechendes Kind in ziemlich gutem Ernährungszustand, Haut gelblich, sehr blass, Schleimhäute mässig gut durchblutet, keine Ödeme und Exantheme, leichte rachitische Erscheinungen an beiden Unterschenkeln.

Kopf und Hals: Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz. Keine vergrösserten Tonsillen, Schneidezähne am Unterkiefer bereits vorhanden. Keine Drüsenschwellung am Halse. Die grosse Fontanelle ist noch offen.

Thorax: leichter rachitischer Rosenkranz, starke Drüsenschwellung in beiden Axillae.

Pulmo: rauhes Atmen in toto, normaler Klopfschall. Cor: Töne etwas leise. Grenzen o. B.

Abdomen: weich. Hepar zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens noch palpabel. Die Milz ist eine Handbreit unterhalb des Rippenbogens noch zu fühlen und von knorpelharter Resistenz. Die Milzdämpfung reicht fast bis zur Nabelhöhe.

Nervensystem: P. S. R. positiv, A. S. R. positiv, Bauchdeckenreflex positiv, Dermographismus 2 Sek., Babinski: negativ, Atmung etwas röchelnd. Das linke Ohr zeigt eitrigen Ausfluss. Hämogl. 40%, Erythrozyten 3900000, Leukozyten 15000, Blutbild Neutrophile 27%, Lymphozyten 51%, Normoblasten 17%, Eosinophile 1%, Mononukleäre 2%, Megalozyten 1%, Mastzellen 1%, ausgesprochene Anisozytose und Poikilozytose.

8. Mai. Resistenzbestimmung der Erythrozyten ergibt bei 0,5% NaCl-Lösung vollkommene Hämolyse, bei 0,6% keine Spur.

Die Untersuchung des Ohres ergibt: rechtes Trommelfell o. B., linkes Trommelfell hervorspringenden Umbo gelblichgrün verfärbt (Eiterabsonderung).

9. Mai. Operation: Geh. Rat Borchardt.

Äthernarkose. Narkose sehr gut. Schnitt etwa zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens parallel zu ihm und nach hinten zum Rücken zu verlängert. Durchschneidung der Muskulatur, Milz wird nach vorn gezogen. Die Oberfläche ist an der seitlichen Bauchwand adhärent und ganz diffus an der Zwerchfellkuppe, die Verwachsungen werden mit der Schere gelöst, einige doppelte Unterbindungen. Der Stiel wird von vorne in mehreren Partien mit Zwirn unterbunden. Die Operation gelingt ohne irgendwelche grössere Blutungen, nur in der Zwerchfellkuppe ist noch eine Blutung. Ein resorbierbarer Tampon wird hineingelegt. Durchgreifende Bauchnaht, Schluss mit Katgutfäden.

Präparat: Geh. Rat Benda: Stauungsinduration, Vergrösserung der Milz, keine Schwellung der Lymphknötchen.

Mikrosk.: leichte follikuläre Hyperplasie.

10. Mai. 39,6° Temperatur, Atmung beschleunigt, Rachenkatarrh. Subkutane Injektion von 50 ccm physiolog. NaCl-Lösung.

Nachmittags: 40,4°, Abends: dauernd Erbrechen, subkutane Injektion von 90 ccm physiolog. NaCl-Lösung. Tropfklistier von 500 ccm physiolog. NaCl-Lösung und 2 Tropfen Opium. Magenspülung. In der Nacht zum 11. Mai Erbrechen.

11. Mai. 250 ccm NaCl-Lösung als Tropfklistier, Temperatur um 39°, das Kind macht einen weniger kranken Eindruck.

12. Mai. 3mal Magenspülung, 150 ccm NaCl-Lösung als Tropfklistier.

13. Mai. Temperatur 40,2°.

12.30 Uhr unter zunehmenden Beschwerden Exitus letalis.

Sektionsbericht: Hauptkrankheit: Rachitis, beginnende Pneumonie, Milzexstirpation.

Klinische Diagnose: Hämolytischer Ikterus, Status post operationem (Milzexstirpation) Bronchopneumonie.

Haut, Fettgewebe, Muskulatur, Knochen: Schwere Rachitis der Rippen, geringere des Schädeldaches und der Röhrenknochen. Subikterische Verfärbung der Haut.

Respirationssystem: Ausgedehnte Atelektasen der hinteren und seitlichen Partien beider Lungen mit beginnenden Pneumonien. Eben beginnende fibrinöse Pleuritis beider Unterlappen.

Peritoneum, Netz: Operationswunde des Peritoneums (Milzexstirpation), beginnende Verklebung der Wundhöhlenwand, keine Blutung oder Eiterung.

Blut und blutbildende Organe einschliesslich Milz: Defekt der Milz, Pulpaschwellung ohne Erweichung mit spärlichen, aber deutlichen Follikeln. Lymphdrüsen o. B., Anämie und Schwund der Normoblasten im Knochenmark, Myeloblastose und Myelozytose.

Harnapparat: Anämie der Nieren, feinkörnige Konkremente beider Nierenbecken.

Verdauungsorgane: Geringe Entwicklung des lymphatischen Gewebes. — Leber: Anämie mit zentraler Verfettung.

Nervensystem: Punktion des Sinus longitudinalis, geringe subdurale Blutungen in beiden vorderen Schädelgruben.

Endokrine Drüsen: Fast völliger Lipoidschwund der Nebennieren.

Zur Vervollständigung der Krankengeschichte wird der Brief des behandelnden Arztes an das Krankenhaus beigefügt: . . „Das Kind zeigte bereits bei der Aufnahme, am 31. Januar, eine wachsgelbe Blässe der Haut und sehr schlecht durchblutete Schleimhäute, ausserdem eine Vergrösserung von Milz und Leber. Damals Hgb. 50%, Blutausstrich: keine pathologische Formen. Im Laufe der letzten Monate rapide Vergrösserung der Milz mit auffallend derber, fast knorpelartiger Resistenz derselben, Leber nur wenig grösser geworden. Hgb. schwankend zwischen 53% und 48% (einmal 45%). Auf intraperitoneale Bluttransfusionen (Zitrat-Blut) im Gegensatz zu den gewöhnlichen kindlichen Anämien keine Zunahme der Erythrozyten, dagegen kurzdauernder hämolytischer Ikterus. Resistenzbestimmung der Erythrozyten ergab totale Hämolyse bei 0,56. Blutbild vereinzelte Normoblasten, sonst o. B. Keine Bilirubinämie, Hijmans v. d. Berg direkt und indirekt negativ. Im Urin keine Gallenfarbstoffe, auch nicht während des Ikterus.

In den letzten Wochen Annahme eines Aszites, jedoch ohne dass die Bauchpunktion ein Resultat ergab. In der letzten Woche Hautblutungen, keine Blutungen der Schleimhäute, keine Hämaturie. Dabei leidliches Gedeihen und Fettansatz.

Histologische Untersuchungen.

Leber: Die Leberstruktur zeigt insofern gewisse Abweichungen von dem gewohnten Bild, als die blutreichen und blutgefüllten Kapillaren in der Mitte der Läppchen ihre grösste Weite haben. Das rührt daher, dass um die Zentral-Venen herum die Leberzellen grosstropfige Verfettung zeigen. Dagegen sind die Leberzellen der Peripherie so gut wie fettfrei. Geringe Verfettung, besonders in Form vereinzelter Tropfen, bei denen nur die Peripherie mit Sudan färbbar ist, findet sich dagegen auch hier und an uncharakteristischen Stellen der Leberläppchen. Im übrigen finden sich in den Leberzellen Einlagerungen von braunschwarzen, mit einem Stich ins grünliche spielendem Pigment in Form kleiner rundlicher oder unregelmässig gestalteter Klümpchen. Dieses Pigment, das keine besondere Lagebeziehung zum Zellkern hat, bevorzugt die peripheren Partien der Läppchen. Bei der Berliner-Blau-Reaktion nimmt es einen blauschwarzen Farbenton an. Eine andere Form der Eisenablagerungen dagegen findet man bei der Anstellung derselben Reaktion in grosser Menge in den Sternzellen. Dieselben Bilder gibt die Schwefelammon-Turnbullblau-Reaktion. Während die Hämatoxylin-Färbung gar keine deutliche Pigmentierung erkennen liess, zeigt sich jetzt bei den Eisenreaktionen eine ausserordentlich starke Anfüllung eisenhaltiger Substanz, auch hier stärker in der Peripherie der Läppchen als im Zentrum. Die Färbung ist mehr hellblau und so fein gekörnt, dass eine derartige Zusammensetzung im allgemeinen nur bei der Ölimmersion zu erkennen ist. Diese Sternzellen sind ausserordentlich vergrössert und vielgestaltig. Ihre Kerne sind kleiner oder grösser, rundlich

oder eingedellt. Ganz vereinzelt sind Bilder zu beobachten, die als Phagozytose roter Blutkörperchen mit Wahrscheinlichkeit gedeutet werden können.

Milz: Die rote Pulpa überwiegt bei weitem. Die Follikel sind sehr spärlich. In diesen letzteren ist ungefähr in der Hälfte kein Keimzentrum vorhanden, in der anderen Hälfte ist Keimzentrum und Keimlager gerade noch zu erkennen, aber auch hier ist das Keimzentrum auffallend stark mit kleinen Lymphozyten durchsetzt. An vielen anderen Stellen erkennt man dann auch noch Andeutungen von Follikeln, in denen das periadventitielle Retikulum um die kleinsten Arterien auffallend reichlich in seinem Maschenwerk mit Lymphozyten durchsetzt ist. An anderen Stellen, aber durchaus nicht besonders reichlich, liegen rote Blutkörperchen in diesem periarteriellen Maschenwerk. Eine Hyalinisierung der Media, nicht der anderen Gefässschichten, ist an vereinzelten kleinen Arterien vielleicht zu erkennen, aber ohne dass Beziehungen zu den oben beschriebenen Veränderungen bestünden. Ob der Ausdruck Hyalinisierung hier überhaupt am Platze ist, erscheint mir fraglich, denn es findet sich immer nur in entsprechenden Gefässen ein Fehlen der Kerne in mehreren Muskelfasern und ein Verschwinden der Konturen dieser selben Stelle. Dabei färbt sich die zusammengeschlossene Protoplasmamasse nicht intensiv aber relativ deutlich mit Hämatoxylin. Auch kleine Anhäufungen eosinophiler gelapptkerniger und rundkerniger Zellen kommen vereinzelt in der Nähe der kleinen Arterien vor. Schliesslich findet sich noch eine fibröse Umwandlung des periarteriellen Gewebes mit ziemlich reichlichen Spindelkernen und ziemlich plumpen Fasern.

Ein wesentlich anderes Bild als diese Veränderungen in den ursprünglich follikulären Organabschnitten weist das Gebiet der roten Pulpa auf. Bei der ziemlich reichlichen Durchsetzung mit Lymphozyten und bei der Ähnlichkeit der gut erhaltenen Endothelkerne mit solchen, wie sie bei lebenswarmer Fixierung von operativ gewonnenem Material in der Milz gewöhnlich ist, ist es recht schwierig, die strukturellen Eigenheiten deutlich zu erkennen. Wenn man bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung versucht, das Verhältnis der Sinus zu den perisinösen Räumen näher zu erkennen, so fallen eigentlich nur Unterschiede auf, die durch die wechselnde Blutfülle bedingt sind. Vielleicht am häufigsten sind Sinus zu sehen, die leer sind oder nur wenig Erythrozyten, vielleicht noch etwas mehr Lymphozyten enthalten. In all diesen Fällen ist die unmittelbare Umgebung der betreffenden Sinus reichlich mit roten Blutkörperchen infiltriert.

Wenn dieser Befund vielleicht auch am häufigsten erhoben wird, so ist doch von einem ausschliesslichen oder nur sehr überwiegenden Vorkommen solcher Anordnungen nicht zu sprechen. Zwei andere Arten verschiedener Blutverteilung sind dann ungefähr gleich oft zu sehen, wenn auch, wie schon gesagt, nicht so häufig wie die erste Form. Entweder sind dabei die Sinus mit Blut gefüllt, aber nicht besonders erweitert, und die Umgebung enthält dann manchmal fast keine, manchmal aber auch noch leidlich reichliche rote Blutkörperchen, oder im zweiten Fall sind die Sinus weit, mit einer homogenen, geronnenen Eiweissmasse erfüllt, die nur vereinzelte Blutkörperchen einschliesst. Braunes Pigment findet sich nicht sehr reichlich. Bei der modifizierten Turnbull-Reaktion finden sich in den Zentren der noch erhaltenen Follikel meist sehr spärliche Retikulumzellen, die Hämosiderinkörnchen enthalten, etwas reichlicher Hämosiderin ist im übrigen Parenchym vorhanden. Dieses Hämosiderin liegt nur immer an isolierten Partien und zwar in Adventitiazellen der Arteriolen meist dort, wo das umgebende Maschenwerk, d. h. also die rote Pulpa, reichlich mit Blut durchsetzt ist, und ähnlich in unmittelbar an die Sinusendothelien angrenzenden Pulpazellen und zwar wieder meist dann, wenn die betreffenden Räume mit Blut gefüllt sind. An einigen anderen Stellen muss es unentschieden bleiben, ob

das Hämosiderin in den Sinusendothelien oder in den Pulpazellen der oben beschriebenen Art liegt. Im Verhältnis zur Menge der Erythrozyten ist im allgemeinen die Menge des Hämosiderins gering. Die Berliner Blau-Reaktion, auch in der Modifikation, wie sie jetzt üblich ist (Gemisch von Salzsäure und Ferrozyankali; auf ein Tropfen Ferrozyankali ein ccm Salzsäure) ergibt eine wesentlich mattere und etwas mehr diffusse, d. h. wenig granuläre Färbung des Hämosiderins. Seine Menge erscheint dabei wesentlich geringer als vorher, die Lagerung, soweit sich feststellen lässt, entspricht dabei der eben beschriebenen. Lipoide Substanzen sind nicht nachzuweisen. Eine Bindegewebsvermehrung ist nicht eindeutig festzustellen, abgesehen von der schon beschriebenen geringen fibrösen Umwandlung des retikulären Gewebes um einzelne kleine Arterien herum. Die Verteilung des elastischen Gewebes ist dieselbe wie in der Norm.

Knochenmark: Die Kapillaren des Knochenmarks sind mit Blut gefüllt, und zeigen ein deutlich unverändertes Endothel. Das dazwischenliegende Gewebe ohne besondere Struktur besteht aus verschiedenen Zellarten. Am spärlichsten sind die Erythrozyten, unter denen sich, allerdings auch nicht sehr zahlreich, kernhaltige finden. Die Form der kernlosen und kernhaltigen und auch ihre Grösse wechselt etwas. Doch glaube ich nicht, dass ein solcher Befund am eingebetteten Präparat zu der Diagnose Anisozytose oder gar Poikilozytose berechtigt. Megaloblasten sind jedenfalls nicht zu erkennen. Von den übrigen Zellformen sind polymorphkernige Leukozyten überhaupt kaum zu sehen. Etwas reichlicher sind kleine runde pyknotische Kerne ohne erkennbaren Zelleib. Die nächste erheblich häufigere Form sind eosinophile Myelozyten, die an einzelnen Stellen sehr spärlich sind, an anderen Stellen dicht gedrängt zusammenliegen. Die Hauptmasse der Zellen sind solche mit rundem, meist grossem, allerdings nicht immer gleich grossem Kern und reichlichem, deutlichem Protoplasma ohne erkennbare deutliche Granulierung. Megakoryozyten in allen Grössen sind ziemlich reichlich wahllos innerhalb der übrigen Zellmassen verstreut. Hämosiderin oder anderes Pigment ist im Knochenmark nicht vorhanden.

Lymphdrüse: Eine Mesenteriallymphdrüse zeigt ziemlich normalen Bau. Die Markpartien und die Rinde sind deutlich voneinander gesondert. Das Keimzentrum innerhalb des lymphatischen Gewebes in der Rinde, die zum Teil weniger gut, zum Teil deutlich ausgeprägt ist, zeigt stellenweise ziemlich reichhaltige feintröpfige Verfettung grosser Retikulumzellen. Vereinzelte Retikulumzellen gleicher Art mitten in dem vielfach miteinander zusammenhängenden Keimlager. Hämosiderin ist nicht vorhanden.

Nebenniere: Die Zona glomerulosa ist fettreich, während in den Zellen der faszikulata nur geringe Mengen an einzelnen Stellen sind. In den noch sehr breiten Residuen der ehemaligen Umbauschicht finden sich ziemlich zahlreich grössere Zellen, die reichlich Fett und Hämosiderin enthalten. Die Marksubstanz ist in einer dem Alter entsprechenden Menge vorhanden. Die Zentralvene zeigt eine auffallend dünne muskulaturarme Wandung.

Thymus: Die einzelnen Läppchen sind durch Bindegewebe, das etwas reichlicher ist als dem Alter entspricht, voneinander getrennt. Man findet in ihnen bereits grössere Anhäufungen von Fettzellen, die sich stellenweise sogar in die Läppchen hinein vorschieben, sowie feine verfettete Spindelzellen. Das Organparenchym selbst zeigt zahlreiche stark gefüllte Gefässe. Das Rindenretikulum ist reichlich verfettet, und während die Lymphozyten aus der Rinde vielfach geschwunden sind, sind die zentralen Läppchenpartien reichlich mit ihnen durchsetzt. In den äusseren und inneren Läppchenteilen finden sich sehr zahlreiche Hassalsche Körperchen aller Grössen. Die grössten von ihnen zeigen spärliche Fett- und Kalkeinlagerungen; eosinophile Zellen sind auffallend spärlich. Eisenhaltiges Pigment ist nirgends zu

finden. — Es handelt sich um eine mässig weit vorgeschrittene akzidentelle Involution mit einigen Zügen von Altersinvolution.

Haut: o. B.

Hoden: Die Hodenkanälchen zeigen ein vielschichtiges Epithel, in denen vereinzelt Spermatogonien zu erkennen sind. Ein Lumen ist nicht vorhanden oder nur angedeutet. Fast nirgends berühren die Hodenkanälchen einander direkt, sondern sind fast überall durch Züge eines kapillarreichen Zwischengewebes voneinander getrennt. Das Zwischengewebe besteht aus grossen blassen, runden und spindeligen Kernen ohne erkennbaren Zelleib. Ganz spärlich sieht man feinstaubige Verfettung an spindeligen Zellen.

Wie aus der Anamnese hervorgeht, ist über die ersten Lebensmonate des Kindes nichts bekannt. Man weiss also nicht, ob die bei der ersten ärztlichen Untersuchung beschriebenen Erscheinungen schon seit der Geburt bestanden oder ob sie sich erst später eingestellt haben. Mehr ins Gewicht fällt die Unkenntnis über etwaige Erkrankungen von Gelbsucht bei den Angehörigen des Kindes, ein Umstand, der dazu beiträgt, die Diagnose ausserordentlich zu erschweren. Denn gerade der hämolytische Ikterus ist so wechselnd in bezug auf die Veränderungen des Blutes und der inneren Organe, dass es kaum ein Symptom der Krankheit gibt, das in allen Fällen gefunden wurde. Diese Schwierigkeiten, die sich aus der Mannigfaltigkeit des Krankheitsbildes ergeben, sind im Kindesalter noch bedeutend grösser als bei Erwachsenen, einmal weil zu wenig Beobachtungen von hämolytischen Ikterus bei Kindern vorliegen, dann aber, weil man wohl nicht alle Schlussfolgerungen, die man aus den einzelnen Symptomen bei Erwachsenen zu ziehen berechtigt ist, ohne weiteres auf den wachsenden Organismus übertragen kann. „Das Sicherste und Wichtigste ist die Anamnese", sagte Herz. Da diese hier im Stiche lässt, so will ich versuchen, alle klinischen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Befunde einer genauen Prüfung zu unterziehen, um die, sowohl in der Klinik als auch bei der Sektion gestellte Diagnose „hämolytischer Ikterus" zu rechtfertigen.

Es fragt sich zunächst inwieweit die Gelbsucht für die Diagnose des hämolytischen Ikterus von Wichtigkeit ist.

Der Ikterus.

Schon die alten Ärzte haben von der hepatogenen Form des Ikterus eine hämatogene grundsätzlich abgetrennt. Der vor 100 Jahren von Brechet erbrachte exakte Nachweis der Abstammung des Gallenpigments vom Blutfarbstoff, die Untersuchungen von Virchow, Langhans und Quincke über den Hämatoidingehalt alter Blutungsherde, die, da wahrscheinlich das Hämatoidin mit dem Bilirubin identisch ist, eine lokale anhepatische Gallenpigmentbildung bewiesen, waren geeignet den alten Begriff des hämatogenen Ikterus zu stützen. Die moderne Pathologie hat sich während der letzten Jahrzehnte sehr viel mit der alten Frage beschäftigt, ob hauptsächlich die Leber die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes sei. Besonders bedeutungsvoll

wurde der von Aschoff und seinen Schülern aufgestellte Begriff des retikulo-endothelialen Systems, eines Systems von Zellen, das hauptsächlich durch seine Fähigkeit der Aufnahme vieler Substanzen gekennzeichnet ist. Dieser Gruppe von Zellen gehören auch die Kupfferschen Sternzellen in der Leber an. Man beobachtete in ihnen Phagozytose von roten Blutkörperchen. Die Erythrozyten werden hier verdaut und aus dem Hämoglobin Eisen abgespalten, Erscheinungen, die allerdings nur in pathologischen Zuständen beobachtet worden sind. Diese Verarbeitung des Hämoglobins in den Retikulo-Endothelien wies auf einen Zusammenhang mit dem Gallenfarbstoff hin, zumal auch die Anwesenheit von Gallenfarbstoff in den Kupfferschen Sternzellen direkt beobachtet worden ist. Es entstanden nun Zweifel darüber, ob die Anschauung zu Recht bestehe, dass nur die Leberzellen die Fähigkeit besässen den Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff umzuwandeln.

Mc. Nee, ein Schüler Aschoffs, prüfte die Experimente Naunyns und Minkowskis, die an entleberten Gänsen und Enten zu dem Resultat gekommen waren: „ohne Leber kein Ikterus", nach, und gewann auch den Eindruck, dass die Bereitung des Gallenfarbstoffes in den Endothelien der Leber vor sich gehe. Neuere Arbeiten allerdings widersprechen diesen Befunden. Rosenthal und Melchior sahen bei Tauben trotz „Blockade" der Retikulo-Endothelien mit Silbersalzen keine nennenswerte Einschränkung der Gallenfarbstoffbildung, was gegenwärtig aus nicht zu erörternden Gründen begreiflich erscheint.

Bieling und Isaac arbeiteten mit Mäusen und Meerschweinchen. Sie erzeugten durch Behandlung mit Hämolysinen einen Ikterus und stellten fest, dass trotz „Blockade" der Retikulo-Endothelien und Milzexstirpation der Ikterus in derselben Geschwindigkeit und derselben Intensität auftrat, wie bei Normaltieren.

Also muss man daraus entnehmen, dass weder die Retikulo-Endothelien noch die Milz zur Entstehung des Ikterus notwendig sind. — Aus allem geht hervor, dass bis auf den heutigen Tag die Frage der Gallenfarbstoffbildung noch nicht geklärt ist. Eppinger erklärt sich die Gelbsucht beim hämolytischen Ikterus folgendermassen: „Wenn die Kupfferschen Sternzellen die Gallenfarbstoffbildner sind und noch dazu als Bildner in Betracht kommen, die mehr zu leisten haben als unter physiologischen Bedingungen, so könnte man die Vorstellung entwickeln, die Leberzellen seien nicht imstande das Plus des von den Kupfferschen Sternzellen gebildeten Bilirubins zu bewältigen. Ein Teil des Bilirubins entzieht sich der Verarbeitung und gelangt in die allgemeine Zirkulation. Vertritt man dagegen noch die alte Anschauung, dass auch in der Milz zuviel an Bilirubin gebildet wird, so kann man sich die Gelbsucht auch so erklären, dass die Kupfferschen Sternzellen oder die Leberzellen das Plus an Bilirubin, das sich durch die Mehrarbeit der Milz ergibt, nicht bewältigen können, so dass es ebenfalls in die allgemeine Zirkulation gelangt und dadurch Ikterus hervorruft."

Mit dieser Anschauung lässt sich auch die Erfahrung vereinbaren, dass es beim hämolytischen Ikterus Milztumoren gibt, die ja wohl durch den massenhaften Untergang der Erythrozyten entstanden sind, ohne dass ein Ikterus auftritt und dieses lässt wieder den Schluss zu, dass die Gelbsucht nicht ein notwendiges Symptom des hämolytischen Ikterus ist. Nach der schon vorher erwähnten Arbeit von Gänsslen sind die noch später zu beschreibenden Veränderungen des Blutes und sein gesteigerter Verfall die wichtigsten Erscheinungen des hämolytischen Ikterus. Anämie und Ikterus sind erst Folgeerscheinungen dieses gesteigerten Blutzerfalls. „Jahre und Jahrzehnte kann die Leber den an sie gestellten Anforderungen nachkommen, bis als Vorläufer durch äussere oder innere Ursachen bedingt, die ersten Gelbsuchtsanfälle auftreten, während der Ikterus oft erst viel später manifest wird." Auch hier dieselbe Anschauung wie bei Eppinger, dass der Ikterus als ein Symptom der Leberdekompensation aufzufassen ist. Solch eine Leberdekompensation wird oft durch ganz geringe Anlässe, wie psychische Erregungen, thermische Einflüsse etc. hervorgerufen. In der Mehrzahl der Fälle aber entsteht der Ikterus in Begleitung von irgendwelchen interkurrenten Erkrankungen, besonders Infektionskrankheiten und nimmt dann nach Ausheilung der betreffenden Krankheit wieder ab. Dieses Schwanken im Auftreten der Gelbsucht ist ein Charakteristikum des hämolytischen Ikterus, das differential-diagnostisch von ausserordentlicher Bedeutung ist.

Auch im Falle B. wechseln Tage ohne Ikterus mit solchen einer leichten subikterischen Verfärbung ab, und zwar soll dieser Subikterus hauptsächlich im Anschlusse an intraperitoneale Zitratbluttransfusionen entstanden sein. Ob man daraus den Schluss ziehen kann, dass in dem Blute des Kindes Substanzen vorhanden waren, die hämolytische Fähigkeiten besitzen, möchte ich dahingestellt sein lassen. Es sind wohl Fälle von hämolytischem Ikterus bekannt, bei denen hämolytische Substanzen im Blute nachgewiesen worden sind. Man bezeichnet sie als „Ictères hémolytiques par aggression globulaire". Schön beschreibt z. B. einen Fall, bei dem die Erythrozyten zur Zeit einer hämolytischen Krise Hämolyse gegenüber eigenem und fremdem Serum zeigten. — Keineswegs aber möchte ich dieses Auftreten des Ikterus nach Bluttransfusion als ein nur dem hämolytischen Ikterus zukommendes Symptom auffassen. Dass dieses Symptom auch bei Individuen ohne hämolytischen Ikterus auftreten kann, beweist folgender Fall: Bayer machte bei einem 7 Monate alten, an Pyurie erkrankten Kinde zweimal Infusionen von, dem Vater entnommenen Zitratblut. Beide Male entstand nach der Infusion ein Ikterus der Haut und der Schleimhäute. Die Zahl der Erythrozyten stieg von 2 500 000 auf 3 400 000, woraus man schliessen kann, dass kein erheblicher Abbau der Erythrozyten stattgefunden haben kann. Die Resistenz der Erythrozyten gegenüber Kochsalzlösungen war ziemlich wesentlich erhöht, so dass man also hier einen hämolytischen Ikterus mit Sicherheit ausschliessen konnte.

Beck injizierte einem 5 Monate alten Säugling, dessen Untersuchung einen Milztumor und indirekte Diazoreaktion des Bilirubins im Serum ergab, 15 ccm Zitratblut intraperitoneal zur Probetransfusion. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich nach der Infusion so, dass man an hämolytische Krisen dachte. Über die Entstehungsmöglichkeiten dieser Krisen äusserte sich Beck nicht.

Bei dem Kinde B. ist der Ikterus aber nicht nur im Anschluss an die Bluttransfusion aufgetreten. Schon bei der Aufnahme ins Krankenhaus bestand eine subikterische Verfärbung und auch später wurde eine solche, wohl im Zusammenhang mit der damals bestandenen Bronchitis beobachtet. Ich habe oben gesagt, dass das nur zeitweise Auftreten der Gelbsucht beim hämolytischen Ikterus sehr charakteristisch und differential-diagnostisch wichtig ist. Selbstverständlich aber kann man dieses Symptom nur verwerten, wenn noch die anderen Zeichen des hämolytischen Ikterus vorhanden sind. Bei A. B. stand immer im Vordergrunde eine wachsgelbe Farbe des Gesichtes, die im Grunde genommen mehr auf andere, später noch in dem differential-diagnostischen Teil zu besprechenden Erkrankungen hindeutet.

Bilirubinämie, Urobilinurie und Urobilinogenurie.

Fast in allen Publikationen, die sich mit dem hämolytischen Ikterus beschäftigen, wird der reichlichen Anwesenheit von Gallenfarbstoffen im Serum Erwähnung getan. Hijmans v. d. Berg und Snapper verstehen unter Ikterus einen Zustand, bei dem eine abnorme Menge Gallenfarbstoff im Blute kreist. Schon normalerweise ist im menschlichen Serum Bilirubin enthalten; hat dieses einen bestimmten Schwellenwert erreicht, so geht es in den Urin über, die Gewebe aber nehmen erst dann den Farbstoff an, wenn sie eine Zeitlang von einer Blutflüssigkeit, deren Bilirubingehalt den Schwellenwert übersteigt, umspült werden. Ist es einmal zum eigentlichen Ikterus gekommen, so wird der Farbstoff noch festgehalten, auch wenn der Bilirubingehalt des Blutes wieder unter den Schwellenwert heruntergeht und folglich im Harn Bilirubin nicht mehr nachgewiesen werden kann. Es ist interessant, dass man im Serum von Hunden nie Bilirubin mit Sicherheit hat nachweisen können, eine Tatsache, die um so merkwürdiger ist, als der Hund fast schon unter physiologischen Umständen (nach 24stündigem Hunger) Bilirubin im Urin ausscheidet. Hijmans v. d. Berg glaubt, dass beim Hunde vielleicht eine farblose Bilirubinverbindung besteht, die mit den üblichen Methoden nicht nachweisbar ist, aus der aber die Nieren Bilirubin herstellen — oder dass der Schwellenwert so gering ist, dass die Niere das Bilirubin schon ausscheidet, sobald die geringsten, noch nicht nachweisbaren Spuren im Blute zirkulieren. Eine bestimmte Erklärung dieses eigenartigen Vorkommens konnte v. d. Berg nicht geben.

Beim hämolytischen Ikterus ist, wie ich schon erwähnte, der Bilirubingehalt des Serums sehr stark erhöht, er kann oft das vier- oder fünffache des Schwellenwertes übersteigen, ohne dass Bilirubin im Urin nachgewiesen wird.

Adler ist der Meinung, dass ein innerer Zusammenhang des Erscheinens des Bilirubins im Harn mit der Menge des Cholesterins im Blute besteht. Durch Untersuchungen chemisch-physikalischer Natur fand er, „dass die Adsorbierbarkeit für Bilirubin herabgesetzt sein kann durch gleichzeitige Anwesenheit von Cholesterin." Hieraus meinte er den Schluss ziehen zu können, dass bei vermehrter Anwesenheit von Cholesterin im Blutserum beim Ikterus Bilirubin im Harn erscheint. Das stimme mit der Erfahrung überein, dass beim mechanischen Ikterus eine Cholesterinvermehrung im Blute nachweisbar ist bei stets vorhandener Bilirubinurie, beim dynamischen Ikterus dagegen fehle die Bilirubinurie und Cholesterin im Serum sei vermindert. Als zweiten Beweis führt Adler an, dass nach Milzexstirpation beim hämolytischen Ikterus die Menge des Cholesterins steigt und gleichzeitig Bilirubin im Harn erscheint.

Hijmans v. d. Berg gelang es nun mittels der Ehrlichschen Diazoreaktion zwei verschiedene Arten von Bilirubin herauszufinden. Er beobachtete nämlich, dass einmal die Diazoreaktion prompt auftrat, im anderen Falle aber verzögert oder erst nach Zusatz von Alkohol, und zwar ergab das Serum des mechanischen Ikterus, also des Ikterus, der durch Verlegung der Gallenwege entsteht, unmittelbar nach Zusatz von Diazonium-Salzen eine Rotfärbung (direkte Reaktion), während das Serum des dynamischen Ikterus, also des nicht durch Gallenstauung entstandenen, diese Reaktion erst verzögert oder erst auf Vorbehandlung des Serums mit Alkohol ergab. Levy glaubt nun, dass das Bilirubin des dynamischen Ikterus deshalb nicht die direkte Diazoreaktion gebe, weil es noch mit dem Globin des Blutfarbstoffes im Zusammenhang stehe. Spaltete er dieses z. B. durch Pepsinsalzsäure ab, so fand er, dass dasselbe Serum, das zuerst die verzögerte Diazoreaktion gab, jetzt prompt reagierte. Er glaubt, dass diese Spaltung des Komplexes physiologisch in der Leberzelle vor sich gehe. Nur das globinfreie Bilirubin könne die Niere passieren, während das Bilirubineiweiss zurückgehalten würde, da ja die gesunde Niere für Eiweiss undurchlässig ist. Damit wäre sehr gut die Bilirubinurie des mechanischen Ikterus, das Fehlen des Bilirubins im Harn beim hämolytischen Ikterus erklärt. Hier sind möglicherweise die Leberzellen nicht imstande das Eiweiss vom Bilirubin zu trennen, wodurch dann ein Erscheinen des Bilirubins im Harn unmöglich gemacht werde.

Im Gegensatz zum Bilirubin ist Urobilin und Urobilinogen im Urin beim hämolytischen Ikterus meist sehr reichlich vorhanden. Doch ist auch die Urobilinausscheidung im Harn grossen Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen kann man sagen, dass zu Zeiten, wo sich das Allgemeinbefinden der Patienten im Sinne einer Anämie verschlechtert, sich die höchsten Werte im Harn nachweisen lassen.

Nun zu dem Falle B. Im Harn ist nie weder Bilirubin, noch Urobilin, noch Urobilinogen nachgewiesen worden. Das Fehlen des Urobilins und des Urobilinogens im Harn wäre nichts ganz Aussergewöhnliches oder zum erstenmal Beobachtetes. Eppinger beschrieb einen Fall, in dem, trotz unveränderter

starker Gelbsucht, nur geringe Spuren von Urobilin auftraten, Beck einen Fall eines 7 Monate alten Kindes, wo auch der Urin frei von Urobilin und Urobilinogen war.

Was die Pathogenese der Urobilinurie betrifft, so kennt man drei verschiedene Theorien. Die erste ist die hepatogene. Der Hauptgrund, warum man sich für die Annahme der Entstehung des Urobilins in der Leber entschlossen hat, war die Tatsache, dass Urobilinurie bei Leberkrankheiten am häufigsten und auch am deutlichsten zu sehen ist. „Urobilin ist das Produkt der kranken Leber," sagt Hayem. Die zweite Theorie ist die histogene. Sowohl diese, als auch die hepatogene werden heute von den meisten Forschern als erledigt betrachtet. Am meisten Anklang findet die dritte, die enterogene Theorie. Das von den Leberzellen durch die Gallengänge in den Darm ausgeschiedene Bilirubin wird hier unter dem Einfluss von Bakterien in Urobilin, bzw. Urobilinogen umgewandelt, als solches zum grossen Teil vom Dickdarm zurückresorbiert und durch die Pfortader der Leber zugeführt, wo es wiederum in Bilirubin umgewandelt wird. Ist die Leber nun erkrankt, so fällt diese letzte Umwandlung fort und Urobilin oder Urobilinogen erscheinen im Harn. Darum gilt starke Urobilinurie stets als Zeichen gestörter Leberfunktion. Beim Säugling liegen die Verhältnisse folgendermassen: Während der Kot des mit Muttermilch ernährten Kindes eine saure Reaktion gibt, findet man den des künstlich ernährten Säuglings alkalisch reagierend. Diese Alkaleszenz soll die Fäulnis befördern, von der auch die Spuren von Urobilin und Urobilinogen herrühren, die beim Brustkinde fehlen. Beck erklärt sich das Fehlen von Urobilin und Urobilinogen bei dem von ihm beobachteten 5 Monate alten Kinde so, dass die völlig andersartige Darmbakterienflora des Säuglings vor allem des natürlich ernährten Säuglings, eine Reduktion des Bilirubins in Urobilin bzw. Urobilinogen nicht auslöse. Hiermit könnte man sich auch das Fehlen von Urobilin und Urobilinogen bei dem Kinde B. erklären.

Ganz eigentümlich aber ist bei dem Kinde das Fehlen der Bilirubinämie (die Diazoreaktion war direkt und indirekt negativ), selbst zu Zeiten des Subikterus, um so eigentümlicher, da man schon im normalen Serum Bilirubin nachweisen kann. Selbst wenn ich bei dem Kinde B. die Diagnose „hämolytischer Ikterus" fallen lassen würde, kann ich mir das Fehlen der Bilirubinämie selbst zu Zeiten des Ikterus nicht recht erklären. Vielleicht ist der Schwellenwert des Bilirubins im Serum so gering, dass der Farbstoff schon bei noch nicht nachweisbaren Spuren in die Gewebe übertreten kann, oder aber man muss mit Fehlerquellen bei Anstellung der Diazoreaktion rechnen, da nicht genügend Untersuchungen angestellt waren. Letzteres ist wahrscheinlich, da in der Krankengeschichte des Kindes B. von Anstellungen der Diazoreaktion nichts erwähnt ist und das Fehlen der Bilirubinämie nur aus dem Schreiben des behandelnden Arztes hervorgeht. Jedenfalls ist dies ein Umstand, der mich in der Diagnose „hämolytischer Ikterus" schwankend gemacht hat und mich noch an andere mit Splenomegalie und Anämie einhergehende Erkrankungen denken liess.

Veränderungen des Blutes beim hämolytischen Ikterus.

Eine grosse und wohl die grösste diagnostische Rolle spielen beim hämolytischen Ikterus die Veränderungen des Blutes, die sich sowohl in der Anämie, als auch in der Morphologie der Erythrozyten, besonders aber in ihrem osmotischen Verhalten hypotonischen Kochsalzlösungen gegenüber äussern. Man findet im Blute viele polychromatische Erythrozyten, die sich bei der vitalen Färbung mit basischen Anilinfarben dadurch auszeichnen, dass in ihnen die sogenannte Substantia granulo-filamentosa in Form eines gefärbten, körnig-fadigen Netzwerks sichtbar wird. Kernhaltige Erythrozyten findet man häufig. Die Anämie ist ebenso wie der Ikterus grossen Schwankungen unterworfen. Kleine Anlässe, die sonst nicht die geringsten Störungen der Blutkörperchenmengen bedingen, können scheinbar unvermittelt die Anämie auslösen. Im allgemeinen pflegt ja die Anämie nicht die schwersten Grade aufzuweisen. Sie kann aber im hämolytischen Anfall direkt lebensbedrohlichen Charakter annehmen. Dann sind auch die anderen Zeichen schwerer Anämie ausgesprochen und zwar finden sich Geräusche am Herzen, Ödeme, Albuminurie und schwere allgemeine Hinfälligkeit. Aber eben so rasch wie die Verschlimmerung einsetzen kann, in gleicher Weise kann es auch zu einer plötzlichen Besserung, nicht nur des Allgemeinbefindens, sondern auch des Blutbildes kommen. Neben der Anämie sieht Gänsslen die Aniso-Mikrocytose als wichtigstes Symptom an, die er so gut wie in allen, auch kompensierten und leichten Fällen festgestellt hat. Die Mikrozytose ist ein Symptom, das auch in allen neueren Arbeiten als für den hämolytischen Ikterus charakteristisch hervorgehoben wird. Trotz der Kleinheit der einzelnen roten Blutzellen erwies sich der Färbewert als normal oder sogar übernormal; da aber auf ein bestimmtes Volumen nie eine grössere Hämoglobinfüllung als die normale kommen kann, so muss das Zellvolumen dieser Blutkörperchen trotz des kleinen Durchmessers, ein grösseres als der Norm entsprechend sein. Auf eine Mikrozytose hat schon Chauffard aufmerksam gemacht. Aber erst durch die Untersuchung von Naegeli und Adler ergab sich, dass die Erythrozyten beim hämolytischen Ikterus einen ganz besonderen Bau aufwiesen. An einer grossen Anzahl von Fällen fanden sie übereinstimmend, dass die Erythrozyten in ihrem Dickendurchmesser vergrössert, also der Kugelform genähert sind. Der Gedanke lag nun nahe, an einen Zusammenhang der Mikrozytose mit der abnormen Widerstandslosigkeit der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen zu denken. Gänsslen machte an 25 Fällen von hämolytischem Ikterus die Beobachtung, dass eine auffallende Übereinstimmung des qualitativen und quantitativen Grades der Mikrozytose mit dem Grad der Resistenzverminderung vorlag. Er konnte schliesslich mit grosser Annäherung auf Grund des Blutpräparates den Grad der Resistenzverminderung angeben. Fälle mit hochgradiger Resistenzverminderung zeigten auch eine hochgradigste und verbreiteste Mikrozytose, während Fälle von normaler Resistenz, wie sie ja beschrieben sind, im Blutbilde von normalen Präparaten kaum zu unterscheiden waren.

Auch Beckmann glaubt an einen Parallelismus zwischen Resistenzverminderung und Mikrozytose. Es gelang ihm bei zwei atypischen Fällen von hämolytischem Ikterus durch Provokation (Höhensonnebestrahlung, Massage und Röntgenbestrahlung der Milz) eine Resistenzverminderung der Erythrozyten hervorzurufen. Während vor der Provokation das Blutbild nur ganz vereinzelt Mikrozyten ergab, waren diese nach der Provokation deutlich vermehrt. Meulengracht konnte an Hand von 24 Fällen nicht die Vermutung bestätigen, dass die Resistenzverminderung mit dem abnormen Bau der Erythrozyten in kausalem Zusammenhang stehe. Seiner Meinung nach ist die Ursache der Resistenzverminderung noch nicht geklärt und man könne sich vorstellen, dass es eine hochgradige Resistenzverminderung ohne Mikrozytose gebe. Als Ursache für die Mikrozytose müsse man zwei Fälle in Betracht ziehen: 1. eine primäre degenerative Bildung im Knochenmark, 2. unbekannte Giftstoffe (vielleicht toxische Stoffwechselprodukte aus der Milz stammend).

In unserem Falle B. ist neben hochgradiger Resistenzverminderung eine Mikrozytose nicht beobachtet worden, dagegen aber Aniso-Poikilozytose. Wenn auch die Poikilozytose verbunden mit Anämie meist als diagnostisches Merkmal für die perniziöse Anämie und gegen den hämolytischen Ikterus hingestellt wird, so sind doch auch bei dem hämolytischen Ikterus Fälle bekannt, wo Mikrozytose nicht angegeben wird, dagegen Poikilozytose vorhanden war. Guizetti hat Mitglieder einer Familie beobachtet, bei der der hämolytische Ikterus im Verlauf von vier Generationen vorgekommen ist. In allen Fällen ist anscheinend die Mikrozytose nicht auffällig gewesen, da Guizetti nichts davon erwähnt. Eppinger schreibt in seinen hepato-lienalen Erkrankungen: „Fast immer ist im Blute solcher Patienten auch Anisozytose zu erkennen, die sich aber nicht so sehr durch eine Vergrösserung der Blutscheiben geltend macht, als vielmehr durch eine Verkleinerung". Er hält aber an der Definition der Franzosen fest, die das Schwergewicht beim hämolytischen Ikterus auf folgende Symptome legen: Resistenzverminderung, keine ikterischen Intoxikationen und Anämie mit reichlichen filamentös-granulierten Erythrozyten. Daraus geht hervor, dass die Mikrozytose doch nicht eine obligate Erscheinung des hämolytischen Ikterus ist. Andrerseits aber ist es leicht möglich, dass man früher dem Symptom der Mikrozytose wenig Beachtung schenkte und schlechtweg von Anisozytose sprach, ohne Vergleiche über die Menge der grossen, der kleinen und der normalen Erythrozyten anzustellen. Denn bei Durchsicht der Literatur ist es durchaus auffällig, dass die älteren Arbeiten über den hämolytischen Ikterus der Mikrozytose kaum Erwähnung tun, während die in den letzten drei bis vier Jahren veröffentlichten Arbeiten die Mikrozytose neben der Resistenzverminderung in den Vordergrund der Erscheinungen stellen. Jedenfalls glaube ich, dass man aus dem Fehlen des besonderen Hinweises auf die Mikrozytose im Falle B. keine Schlüsse für oder gegen die Diagnose hämolytischer Ikterus ziehen kann. Überhaupt ist das Blutbild beim hämolytischen Ikterus ausserordentlich mannigfaltig und grossen Ver-

änderungen unterworfen und kann vollkommen an das der Anaemia perniciosa erinnern. So sind auch die im Blute von A. B. vorhanden gewesenen kernhaltigen Erythrozyten häufig beim hämolytischen Ikterus beobachtet. Speziell bei Verschlimmerungen der Anämie — die Franzosen sprechen hier von einer Réaction médullaire — sind sie oft zu sehen. Von filamentös-granulierten Erythrozyten ist in der Krankengeschichte des Kindes B. nichts erwähnt. Das weisse Blutbild entsprach dem eines normalen Säuglings, nur zur Zeit der Otitis media war die Leukozytenzahl erhöht (18000).

Der Milztumor.

Beim hämolytischen Ikterus fehlt der Milztumor fast nie. Er schwankt sehr in seiner Grösse und kann gelegentlich, besonders zu Zeiten allgemeiner Verschlimmerung, leichte Schmerzen im linken Hypochondrium hervorrufen. Im Falle B. wuchs der Milztumor in kurzer Zeit zu beträchtlicher Grösse heran und nahm knorpelharte Beschaffenheit an. Die Inguinal- und Achseldrüsenschwellungen, wie sie bei dem Kinde vorhanden waren, gehören im allgemeinen nicht zu dem Bilde des hämolytischen Ikterus, sind aber auch schon dabei beobachtet. Gross beschreibt Vergrösserungen von Lymphdrüsen am Hals eines Patienten mit hämolytischen Ikterus.

Differential-Diagnose.

Palpable Milzen sind bei Säuglingen ausserordentlich häufig. Aber nicht immer handelt es sich bei diesem Befund um eine krankhafte Vergrösserung. Oft ist das Organ von normaler Grösse und nur verlagert, z. B. durch einen schwer rachitischen Thorax nach abwärts gedrängt. Auch eine sichere Vergrösserung hat nicht immer eine ernstere Bedeutung, denn ihrer Natur nach muss sich die Milz an den Schwellungszuständen des Lymphapparates beteiligen, die bei Säuglingen so häufig zur Ausbildung kommen. Nur eine ungewöhnliche Grösse oder eine Verhärtung oder die Gegenwart anderer Symptome gestatten darum, die Milzschwellung als Zeichen einer bedeutsameren Erkrankung anzusehen. Nun kennt man aber eine so grosse Anzahl von Erkrankungen, die mit Milzvergrösserung einhergehen, dass es wohl in der ganzen Medizin kaum ein Gebiet gibt, dass so viel diagnostische Schwierigkeiten bereitet, wie die Gruppe der Splenomegalien, und da ist es wieder die Kombination von Splenomegalie mit Anämie, die mit diesen Schwierigkeiten in noch erhöhterem Masse zu kämpfen hat. Es ist deshalb notwendig, dass ich in dem Falle B., dessen Krankengeschichte doch einige für den hämolytischen Ikterus charakteristische Symptome vermissen lässt, noch andere Erkrankungen in Erwägung ziehe.

Wie aus dem Bericht des behandelnden Arztes hervorgeht, hat man vorübergehend an den Morbus Gaucher gedacht. Es ist dies eine Erkrankung, die 1882 Gaucher selbst als Epithélioma primitif et isolé de la rate beschrieb, 1907 aber von Schlagenhaufer als Systemerkrankung des lymphatisch-

hämatopoetischen Apparates, d. h. Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark gekennzeichnet wurde. Es entwickelt sich von früher Jugend an oft unbemerkbar und ohne wesentliche Störung des Allgemeinbefindens ein grosser chronischer Milztumor. Die Haut der Kranken nimmt allmählich, namentlich an den unbekleideten Körperstellen, wie an Händen und Gesicht eine ausgesprochen gelbliche oder braungelbe Verfärbung an. An der Konjunktiva beider Augen finden sich meist Pingueculae von gelber Färbung. Zu den Früherscheinungen gehört eine Leukopenie, die bald als Neutro- bald als Lymphopenie auftritt. Hämoglobin und Erythrozytenzahl gehen erst später zurück, aber ohne dass die Anämie stärkere Grade erreicht oder sich an Haut und Schleimhäuten als Blässe geltend macht. Das Verhalten der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen ist normal. Nach langem Bestehen der Krankheit stellt sich hämorrhagische Diathese ein, die man wohl in Beziehung setzen kann zu der oft gefundenen Thrombopenie. Der Tod erfolgt sehr selten durch Anämie, sondern meist durch interkurrente Erkrankungen.

M. E. liegt der Gedanke an den Morbus Gaucher hier nicht sehr nahe. Von Beginn der ärztlichen Beobachtung an war das Allgemeinbefinden des Kindes doch wesentlich gestört. Auch die Anämie war, wenn auch nicht hochgradig, so doch deutlich ausgeprägt und an Haut und Schleimhäuten erkennbar, die Erythrozyten-Resistenz herabgesetzt, alles Punkte, die sehr stark gegen den Morbus Gaucher ins Gewicht fallen.

Eine luetische Meganosplenie kann ich hier gleich ausschalten, da die Wassermannsche Reaktion bei dem Kinde negativ war, auch nach Provokation mit Neosalvarsan und sich auch sonst keine Zeichen von Syphilis fanden.

Eine dem hämolytischen Ikterus sehr nahe stehende Erkrankung ist die hämolytische perniziöse Anämie, so dass selbst dem kundigen Arzte eine Trennung dieser beiden Krankheiten grosse Schwierigkeiten bereiten kann. Das Blutbild kann bei beiden das Gleiche sein. Milztumor und Anämie haben wir auch bei der Perniciosa. Wenn ich trotzdem bei dem Kinde B. die perniziöse Anämie ausschliesse, so ist es einmal das extrem seltene Vorkommen dieser Erkrankung beim Säugling, dann der hochgradige Milztumor, den man in diesem Umfang bei der perniziösen Anämie nicht findet, schliesslich aber die hochgradige Verminderung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten. Zwar hat man auch bei der perniziösen Anämie Resistenzverminderung beobachtet, in der Mehrzahl der Fälle ist aber die Resistenz normal oder sogar etwas erhöht. Eppinger ist der Meinung, dass Fälle von sogenannter perniziöser Anämie mit niedriger Resistenz wohl immer als hämolytischer Ikterus angesehen werden dürfen.

Als vierte mit Anämie verbundene Splenomegalie möchte ich den Morbus Banti nennen. Der italienische Kliniker Banti beschrieb 1887 einen von ihm als eigenartige Krankheit angesehenen Symptomkomplex, der mit einer unbemerkt entstandenen und langsam zunehmenden Milzschwellung beginnt. Man unterscheidet drei Stadien der Erkrankung: Das erste oder anämische

Stadium zeichnet sich aus durch Milztumor, Anämie und zunehmendes Schwächegefühl. Dieses Stadium geht nach jahrelangem Bestehen in das zweite über, charakterisiert durch Lebervergrösserung, Urobilinurie und verringerte Urinmenge. Die Haut ist erdfarben, die Skleren sind gelblich. Schliesslich im dritten Stadium tritt eine ausgesprochene Leberschrumpfung ein mit reichlichem Aszites. Der Ikterus fehlt und tritt nur gelegentlich im dritten Stadium auf. Das Blutbild ist kein absolut gesetzmässiges, und mannigfache Variationen kommen vor. Eine Leukopenie wurde aber fast immer beobachtet, so dass Senator sie geradezu für pathognomonisch erklärt haben soll. Die Resistenz der roten Blutkörperchen ist normal, auch findet man keine morphologischen Veränderungen der Erythrozyten, aus welchen Gründen ich im Falle B. die Diagnose „Morbus Banti" ablehne.

Als letzte differential-diagnostische in Betracht kommende Erkrankung erwähne ich die Anaemia pseudoleucaemica infantum, eine Krankheit, die immer in Verbindung mit Rachitis vorkommt, deshalb auch rachitische Megalosplenie genannt wird. Wie schon der Name sagt, findet man einen, meist sehr beträchtlichen, Milztumor von lederartiger Härte. Die Leber ist, wenn überhaupt, nur sehr wenig vergrössert, aber weich, der untere Rand ist scharf und dünn. Periphere Drüsenschwellungen kommen, wenn auch meist nur in geringem Masse, vor. Bemerkenswert ist die Neigung zu Blutungen von Haut und Schleimhäuten von petechialem Charakter; sonst zeigt die Haut gewöhnlich eine gelbliche wachsartige Blässe. Ödeme werden oft beobachtet, besonders in vorgeschrittenem Stadium. Was das Blutbild der Anaemia pseudoleucaemica infantum anbetrifft, so findet man neben mehr oder wenig starker Anämie meist eine Leukopenie. Die polymorphkernigen Leukozyten sind auf 16—20% vermindert. Polychromasie und kernhaltige Erythrozyten findet man selten. Die Blutveränderungen haben meist progressiven Charakter, so dass die Erythrozytenzahl rasch sinkt, während der Hämoglobingehalt unverändert bleibt. Es besteht dann Aniso-Poikilozytose mit gelegentlichem Auftreten von Megalozyten. Das weisse Blutbild wird durch interkurrente Infektionen entscheidend beeinflusst. Eine Neigung zu Infektionskrankheiten, die mit Haut- und Schleimhautblutungen einhergehen, soll für die Anaemia pseudoleucaemica besonders bezeichnend sein, und der Verlauf der Erkrankung ist im wesentlichen von solchen akzidentellen Faktoren abhängig. Bisweilen gehen die Kinder aber auch an zunehmender Anämie und Kachexie zu Grunde, ohne dass sich schwerere Symptome von seiten anderer Organe einstellen.

Beim Vergleich des Krankheitsbildes der Anaemia pseudoleucaemica infantum mit der Krankengeschichte von B. muss man zugeben, dass sich manche Übereinstimmungen finden. Besonders auffallend ist bei dem Kinde B. das gleichzeitige Vorkommen von Rachitis und Splenomegalie mit Anämie. Zahlreiche Forscher, so auch Aschenheim und Benjamin weisen darauf hin, dass die Rachitis eine Disposition zur Anämie und damit zum Krankheitsbilde der Anaemia pseudoleucaemica schaffe. Der rachitische Knochen-

prozess im vorgeschrittenen Stadium führe zu einer lymphoiden Umwandlung des Markes (wobei ich offen lassen muss, wie weit der Name Lymphoidmark seine Berechtigung hat). Auf dieser Grundlage soll von einem gewissen Zeitpunkt an im Blute eine Abnahme der polynukleären Elemente und reichliches Auftreten von Erythroblasten stattfinden.

Soll man nun annehmen, dass sich auch bei dem Kinde B. auf Grund einer primären Rachitis eine Anaemia pseudoleucaemica infantum entwickelt hat, oder haben wir es hier wirklich mit einem hämolytischen Ikterus zu tun, und ist das Zusammentreffen mit der Rachitis nur ein zufälliges? Schliesslich bleibt noch der Gedanke, dass es sich um eine Übergangsform von Anaemia pseudoleucaemica infantum mit hämolytischen Ikterus handelt. Auch der hämolytische Ikterus hat Beziehungen zum Knochenwachstum aufzuweisen. Nachdem Gänsslen zum ersten Male auf das gleichzeitige Vorkommen von Turmschädel mit hämolytischem Ikterus aufmerksam gemacht hatte, haben auch Barkan, Freymann und viele andere diese Beobachtung gemacht. Ja es gibt sogar Fälle, wo man erst durch den Turmschädel auf die Diagnose hämolytischer Ikterus hingewiesen wurde, nachdem man daraufhin das Blut und die Organe der Patienten einer genauen Prüfung unterzogen hatte. Solch eine Veränderung des Schädels führt man auf Dysfunktion endokriner Drüsen zurück, wie auch für die Entstehung der Rachitis die innere Sekretion nicht ohne Bedeutung sein soll. Gleichzeitiges Vorkommen von hämolytischem Ikterus mit Rachitis habe ich nur einmal in der Literatur gefunden, und zwar in der schon mehrfach erwähnten Arbeit von Beck. Es handelte sich hier um einen 5 Monate alten Säugling mit Kraniotabes, Milztumor, Aniso-Poikilozytose, Anämie und indirekter Diazo-Reaktion im Serum. Auf Probetransfusion von 15 ccm Zitratblut reagierte das Kind so stark, dass man, wie auch schon erwähnt, an hämolytische Krisen dachte. Also auch hier war man sich anscheinend der Diagnose nicht sehr sicher. Auch hier könnte es sich vielleicht um eine Anaemia pseudoleucaemica infantum gehandelt haben.

Das Blutbild des Falles B. passt ebenso gut in das Krankheitsbild der Anaemia pseudoleucaemica, wie in das des hämolytischen Ikterus, denn aus der Verminderung der polymorphkernigen Zellen möchte ich keine Schlüsse ziehen, da eine solche bei einem Säugling physiologisch ist. Dagegen sprechen neben der Rachitis das meist wachsgelbe Aussehen des Kindes, die Schwellung der peripheren Lymphdrüsen, die petechialen Blutungen mehr für die Anaemia pseudoleucaemica infantum als für den hämolytischen Ikterus. Trotzdem möchte ich hier eine reine Form von Anaemia pseudoleucaemica infantum ausschliessen. Der zeitweise auftretende Subikterus, vor allem aber die hochgradige Resistenzverminderung der Erythrozyten lassen doch trotz des Fehlens der Bilirubinämie einen hämolytischen Ikterus ausser Frage stellen. Jedoch halte ich es für möglich, dass es sich hier um eine Mischform von Anaemia pseudoleucaemica infantum mit hämolytischen Ikterus handelt.

Möglicherweise bestand bei dem Kinde eine vererbte oder angeborene hämolytische Konstitution. Dazu kam, vielleicht durch äussere Umstände oder durch mangelhafte Ernährung bedingt, eine Rachitis hinzu, die zu den Symptomen des hämolytischen Ikterus noch solche der Anaemia pseudoleucaemica infantum hervorrief.

Soweit die Beobachtungen über die klinischen Erscheinungen des Falles B. Ich habe absichtlich die klinischen differential-diagnostischen Betrachtungen von den pathologisch-anatomischen getrennt, da die klinische Differenzierung einzelner Erkrankungen oft grosse Schwierigkeiten bereitet, während man sie pathologisch-anatomisch mit Leichtigkeit voneinander trennen kann, andererseits gibt es aber Krankheiten, bei denen sich die Organe, histologisch betrachtet, ausserordentlich ähnlich sehen, die aber klinisch kaum zu verwechseln sind. In meinem Fall treffen sowohl die klinischen als auch die histologischen Befunde z. T. auf andere Krankheitsbilder zu.

Das Organ, das beim hämolytischen Ikterus im Mittelpunkt des Interesses steht, ist die Milz. Die wenigen histologischen Untersuchungen ergeben fast alle übereinstimmend als wesentlichste, oder oft auch als einzige Veränderung, einen enormen Blutreichtum in den Interstitien der roten Pulpa. Im Gegensatz dazu sind die Sinus meist weit und leer. Es findet sich also hier das Blut ausserhalb der Gefässbahnen.

Normalerweise teilt sich die Milzarterie im Hilus der Milz in mehrere Zweige. Jede Arterie nimmt bei ihrem Durchtritt durch die Kapsel deren Bindegewebe mit, und so kommt es, dass die arteriellen Blutgefässe von derben bindegewebigen Hüllen, den Balken oder Trabekeln geschützt erscheinen. Die Gefässe verzweigen sich immer mehr und lösen sich schliesslich in Kapillaren auf. Unmittelbar nach Austritt aus dem Trabekularsystem wird die Arterie von Lymphzellen zirkulär umschlossen, so dass man auch von einer Lymphscheide spricht. Während ihres Verlaufes durch das Milzknötchen entsendet die Arterie, auch Zentralarterie genannt, Knötchenkapillaren. Bald nach dem Abzweigen der Kapillaren erfährt das Lumen eine Verengerung, verliert sie ihre Lymphscheide, verlässt damit den Follikel und tritt in die rote Pulpa ein. Sie zeigt noch alle Charakteristika einer kleinen Arterie. Ihr Endothel wird von langen, spindelförmigen Zellen gebildet, deren Kerne gegen das Lumen stark vorspringen. Die Media ist einfach, die Adventitia etwas aufgelockert und führt elastische Fasern. Dieses Stück wird, nach Weidenreich, Pulpaarterie genannt, das nun folgende, Hülsenarterie, die durch eine eigentümliche Verdickung ihrer Wand charakterisiert ist und sich schliesslich wie ein Pinsel (Penicillium) zu arteriellen Kapillaren aufsplittert. Die arteriellen Kapillaren enden, nach Weidenreich, in doppelter Weise: 1. sie finden ihre Fortsetzung in den Milzsinus, die wiederum mit den abführenden Venen in Verbindung stehen; 2. sie verlieren sich im Milzretikulum.

An Hand dieser Beobachtungen hat nun Eppinger folgende Theorie aufgestellt: „Den Erythrozyten, die von den Milzarterien kommen, steht ein

doppelter Weg offen, der eine innerhalb der Pulpaarterien in die Milzsinus, der andere, gleichsam auf ungebahnten Wegen, mitten durch die Pulpa hindurch. Alle jene roten Blutkörperchen, die ihren Weg in die Sinus gefunden haben, scheinen die Milz wieder unverändert zu verlassen. Die Blutzellen aber, die Wege einschlagen, die nicht mit Endothelien ausgekleidet sind, sind bereits reif für den Untergang. Alle Erythrozyten, die sich länger in der Pulpa aufhalten, können in Atome zerfallen, jene Elemente aber, die als rote Blutscheiben doch wieder ihren Weg durch die Sinus finden, werden vielleicht später eine Beute der Kupferzellen. Die normale Funktion der Milz wäre, unter den Erythrozyten die Auswahl zu treffen, wer bereits reif für den Untergang ist, und wer unverändert die Milz wieder passieren darf."

Es hat nun den Anschein, als ob beim hämolytischen Ikterus der grösste Teil der Erythrozyten nicht den Weg in die Sinus einschlägt, sondern sich aus den arteriellen Kapillaren direkt in die rote Pulpa ergiesst.

Um der Frage nach der Entstehung des Ikterus, der nicht durch mechanisches Hindernis in den grossen Gallenwegen zu erklären ist, näher zu kommen, untersuchte man Milzen von Hunden, die mit Toluylendiamin vergiftet waren, und fand Verhältnisse in diesen Organen, die genau denjenigen des hämolytischen Ikterus entsprachen, nämlich starke Blutüberfüllung der roten Pulpa, relative Blutleere der Sinus. Als Ursache für die atypische Ablenkung der Erythrozyten sieht Eppinger zwei Möglichkeiten: „Entweder sind die Erythrozyten durch Toluylendiaminvergiftung primär so geschädigt, dass sie, analog den fremden roten Blutzellen diesen Weg gleichsam chemotaktisch beschreiten müssen, oder es stehen dem normalen Lauf des Blutes innerhalb der Pulpakapillaren Hindernisse entgegen, so dass das Blut nicht den normalen Weg gegen die Blutsinus betritt, sondern sich in Parenchym der Milz verlieren muss".

Eppinger sah Veränderungen der Gefässe bei einem Fall von hämolytischem Ikterus als Hindernisse an, die dem Weg der Erythrozyten entgegenstanden. „An Querschnitten von Trabekular- und Zentralarterien sah man gegen das Gefässlumen zu keine Endothelien, sondern der Blutstrom schien direkt mit den elastischen Fasern in Berührung zu stehen. Die Elastika war beträchlich verbreitert und schien aus mehreren Fasern zu bestehen. Eine weitere Eigentümlichkeit der Gefässe war der Blutreichtum innerhalb der Gefässscheide. — An zahlreichen Stellen, vor allem im Bereich der Trabekulargefässe, zeigten sich ganz nahe an der Elastika rote Blutzellen, die zwischen den Bindegewebsfasern eingelagert waren. Als Beweis dafür, dass solche interstitielle Blutungen auch intra vitam eine Rolle gespielt haben dürfen, dienten Eisenfärbungen. Behandelt man solche Schnitte mit Ferro-Zyankali-Salzsäure, so können sich an einzelnen Stellen im adventitiellen Gewebe Eisenablagerungen nachweisen lassen. An manchen Stellen, wo das Endothel noch erhalten war, konnte man zwischen Intima und Elastika hyaline Einlagerungen finden."

Auch Guizetti fand Veränderungen an Gefässen der Milz. „Die Balkenarterien sind fast normal. Nur in der Adventitia führen sie Pigment. Bei den kleineren und mittleren Arterien, die direkt von der Pulpa umgeben sind, ist das Endothel und die Intima auch normal. Die Media ist arm an Muskelfasern und wenig ausgeprägt. An Stelle der Adventitia läuft ein breiter Ring aus glasig durchscheinenden, nach van Gieson rot färbbarem Gewebe. Es ist kernarm und von elastischen Faserbündeln durchsetzt. Auch in den Venen der Pulpa läuft eine derartige hyaline Verdickung nach Art des periarteriellen Ringes, aber weniger ausgesprochen als dieser. An den Follikelarterien ist das Endothel normal, dagegen die Elastica interna an manchen Stellen ungleichmässig verdickt. Die Media ist schmal und arm an Muskelfasern. Ausserhalb der Media, anstelle der Tunika adventitia ist ebenfalls ein hyaliner Ring."

Auch Guizetti fand eine starke Blutüberfüllung der Billrothschen Stränge der Milz. „Das Blut hat ausschliesslich die Interstitien oder Billrothschen Stränge inne, und dort ist es in solcher Menge vorhanden, dass es sie förmlich überflutet und ausweitet. Nicht einmal mehr von weitem weisen die Interstitien den Anblick normaler Stränge auf, sondern sie bilden ein breites und scharf umschriebenes, von Blut erfülltes Maschenwerk." Um die starke Blutfülle der Interstitien der Billrothschen Stränge zu erklären, liesse sich, nach Guizetti, 1. an eine abnorme Geräumigkeit der freien Mündung der in den Interstitien gelegenen artiellen Kapillaren, 2. könnte man auch an eine ungewöhnliche Enge der freien Sinusanfänge denken. Guizetti glaubt, dass wohl der dichte Hyalinring der Kapillaren in den Lymphscheiden der gewöhnlichen Pulpaarterien den Übergang des Blutes aus den Kapillaren hindern müsste.

In der Milz des Falles B. findet man auch Veränderungen der eben beschriebenen Art, aber nicht so ausgeprägt und in die Augen springend, wie sie sonst beschrieben wurden. Man kann hier nicht allgemein von Blutleere der Sinus im Gegensatz zu starker Blutüberfüllung der roten Pulpa sprechen. Denn teils sind die Sinus leer oder nur wenig mit Erythrozyten, etwas mehr mit Lymphozyten, angefüllt. Die Umgebung der Sinus aber ist reichlich mit Erythrozyten infiltriert. Oder die Sinus sind mit Blut gefüllt, aber wenig erweitert, während die Umgebung der Sinus oft keine, manchmal nur wenig Erythrozyten enthält. Schliesslich sieht man Sinus, die mit einer homogenen, geronnenen Eiweissmasse erfüllt sind, die nur vereinzelt Erythrozyten einschliesst. Veränderungen an Gefässen, wie sie Eppinger und Guizetti beschreiben, sind nur in ganz geringem Masse vorhanden. An einzelnen Stellen sieht man Veränderungen der Media der Follikelarterien, die man vielleicht als Hyalinisierung ansprechen könnte, denn es findet sich hier in der Media ein Fehlen der Kerne in mehreren Muskelfasern und ein Verschwinden der Konturen dieser selben Stelle. Ob man diese Gefässveränderung in Beziehung setzen soll zu dem Blutreichtum der Pulpa, scheint mir zum mindestens sehr fraglich. Dafür sprechen könnte die, zwar meist nur geringe Ansammlung von Erythro-

zyten im periartiellen Maschenwerk. Die grosse Blutüberfüllung der Milz, die in fast allen Fällen von hämolytischem Ikterus beschrieben wurde, ist ein Symptom, an das m. E. zu kritiklos herangegangen wird. Es ist doch die Blutfülle eines Organs wie die Milz von sehr vielen Faktoren abhängig, denen nicht immer genügende Würdigung gezollt wird, denn für die Beurteilung der Blutüberfüllung ist es nicht unwichtig in Betracht zu ziehen, ob das Organ Operations- oder Sektionsmaterial (von welch letzterem man doch gewöhnlich den anatomischen Normalbegriff ableitet), in welcher Weise die Abbindung der Gefässe während der Operation vor sich gegangen ist, ob das Organ bald nach der Herausnahme zur Konservierung eingelegt, ja selbst, ob man Formalin oder Alkohol zur Konservierung benutzt hat.

Auf die hyaline Veränderung in der Wand der Gefässe bei hämolytischem Ikterus möchte ich nicht zu grosses Gewicht legen. In meinem Falle deshalb, weil diese zu geringfügig sind. Findet man aber eine deutliche Hyalinisierung, so scheint es mir doch sehr wichtig, zu beachten, ob die Milz einem jüngeren oder älteren Individium angehört hat. Die Milz des vorher beschriebenen Falles von Guizetti war die eines 42jährigen, die von Eppinger eines 45jährigen Individiums, also in beiden Fällen ein Lebensalter, bei dem Hyalinisierung einzelner Gefässschichten bekanntermassen auch sonst oft beobachtet wird.

Was die Zahl und die Grösse der Milzfollikel beim hämolytischen Ikterus anbetrifft, so sind die Angaben in der Literatur fast übereinstimmend. Fast alle Autoren fanden die Milz relativ arm an Follikeln. Die noch vorhandenen werden meist kleiner als normal geschildert. Graf fand in drei Milzen, die operativ entfernt wurden, einen hochgradigen Schwund der Follikel, in zwei Fällen davon keine Keimzentren, beim dritten Fall nur einige Follikel mit Keimzentrum. Resch schreibt: „Die Follikel sind an Zahl vermindert, z. T. klein, wie durch Pulpa erdrückt".

Dieselbe Beobachtung konnte auch ich in der Milz des Falles B. machen. Auch hier sind die Follikel spärlich. Die Hälfte ungefähr besitzt keine Keimzentren. In der anderen Hälfte ist Keimzentrum und Keimlager gerade noch zu erkennen, aber auch hier ist das Keimzentrum auffallend stark mit kleinen Lymphozyten durchsetzt. Wie weit man dieses spärliche Vorkommen von Lymphfollikeln für oder gegen die Diagnose hämolytischer Ikterus verwerten kann ist schwer zu sagen, findet man doch bei vielen chronischen Erkrankungen eine solche Abnahme der Follikel.

Was die Ablagerung von Eisenpigment in der Milz betrifft, abgesehen von der schon beschriebenen Pigmentierung in den Gefässwänden, so äussert sich Eppinger folgendermassen darüber: „Sehr beachtenswert scheint mir auch das Verhalten gegenüber den Eisenreaktionen zu sein. Versucht man nämlich mit der gewöhnlichen Perlschen Reaktion Eisen nachzuweisen, so findet man solche Milzen so gut wie frei von Hämosiderin. Behandelt man aber die Schnitte mit Schwefelammon vor und lässt dann erst Ferrozyankali

einwirken, so habe ich anfangs ebenfalls kein Eisen nachweisen können. Erst, als ich nach Turnbull ganz frisch bereitetes Schwefelammon einwirken liess, gelang es, Eisen, und zwar in recht beträchtlicher Menge, zu finden. Dasselbe fand sich teils intrazellulär, teils krümlich zwischen den Zellen abgelagert. An manchen Stellen, vor allem innerhalb der roten Pulpa, war manchmal das Eisen gleichsam diffus über das Parenchym verteilt, die interzellulären Räume zwischen den einzelnen Erythrozyten liessen sich diffus bläulich färben.

Guizetti fand in nur sehr geringem Masse hämatogenes Pigment in Form kleiner, gelblicher Körnchen, die nur z. T. die Eisenreaktion gaben, im Milzgewebe vor und zwar hauptsächlich in den Endothelien der venösen Sinus, von welchen es sich auf die Endothelien der Milzvene fortsetzte. Zum Teil sah er auch das Pigment in der Umgebung der Pulpaarterien und mehr noch um die Arterien der Septen gelagert. In den blutüberfüllten Interstitien der Pulpa war es sehr selten und bildete dort nur kleine Grüppchen um einige Kerne des Retikulums herum. Bei Anwendung der Perlschen Methode fand er an einzelnen kleinen Stellen des Retikulums der Pulpa diffuse Berliner Blaufärbung.

In der Milz meines Falles B. fand sich Hämosiderin bei der modifizierten Turnbullreaktion ganz vereinzelt in den Retikulumzellen und in den Zentren der noch erhaltenen Follikel, etwas reichlicher in den Adventitiazellen der Arteriolen, und zwar dort, wo die umgebende rote Pulpa reichlich mit Blut durchsetzt war. Ausserdem in Pulpazellen, die an die Sinusendothelien angrenzen, meist an Stellen, wo die betreffenden Räume mit Blut gefüllt waren. An einzelnen Stellen liess es sich nicht entscheiden, ob das Hämosiderin in Pulpazellen, oder in Sinusendothelien lag. Die Berliner Blaureaktion ergab eine mehr diffuse Färbung des Hämosiderins. Die Menge des Hämosiderins schien bei dieser Färbung geringer zu sein, die Lage aber entsprach der vorhin beschriebenen. Es entsprechen die Hämosiderinablagerungen wohl den Stellen der Blutungsherde, nicht aber der Stärke der Blutüberfüllung. Im Verhältnis zu dieser ist das Hämosiderin gering.

Der Befund der Leber meines Falles B. stimmt im wesentlichen mit den auch in anderen Arbeiten von hämolytischem Ikterus angetroffenen überein. Man findet nämlich als wichtigste Veränderung sehr vergrösserte und vielgestaltige Kupfferschе Sternzellen, die ausserordentlich stark mit Hämosiderin angefüllt sind und zwar stärker in der Peripherie der Läppchen, als im Zentrum. Ganz vereinzelt sind Bilder zu beobachten, die als Phagozytose roter Blutkörperchen mit Wahrscheinlichkeit gedeutet werden können.

Ausser diesen Veränderungen an den Kupfferschen Sternzellen findet man auch solche an den Leberzellen und zwar in Form grosstropfiger Verfettung, besonders im Zentrum der Läppchen, während man in den Leberzellen der Peripherie Pigment findet, das bei der Berliner Blaureaktion einen blauschwarzen Farbenton annimmt. Einrisse der Gallenkapillaren und An-

füllung derselben mit Zylindern, wie sie Eppinger beschreibt und für den Ikterus verantwortlich macht, konnte ich in meinem Fall nicht finden.

Das Knochenmark macht den Eindruck eines völlig normalen kindlichen Knochenmarks, mit myeloblastischen, myelozytischen und normoblastischen Zellformen. Dass unter den myelozytären Zellformen keine mit neutrophilen Granulationen zu erkennen sind, kann nicht wundernehmen, da sich solche bekanntlich nur bei ganz frühzeitiger Sektion halten lassen. Jedenfalls bietet das Knochenmark mit dem völligen Fehlen von Megaloblastose, endotheliarer Erythrophagozytose und Hämosiderose ein grundsätzlich anderes Bild, als z. B. bei der perniziösen Anämie.

Fasse ich nun die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen der Organe des Falles B. zusammen, so will ich auch hier wie im klinischen Teil der Arbeit erst alle anderen, für die gefundenen Veränderungen in Frage kommenden Erkrankungen in Betracht ziehen, bis ich mich für die Diagnose „hämolytischer Ikterus" entscheiden kann.

Wieder zunächst der Morbus Gaucher. Beim Typus Gaucher zeigen besonders Milz, aber auch Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark Einlagerungen von eigentümlichen grossen, hellen Zellen, meist mit einem, selten mit mehreren kleinen Kernen. Diese Zellen liegen haufenweise beieinander und haben, in der Milz wenigstens, gewöhnlich den grössten Teil der normalen Retikulumzellen zum Schwund gebracht.

Nach dieser kurzen Charakteristik ist es ohne weiteres ersichtlich, dass an einem Morbus Gaucher bei den Organbefunden meines Falles B. nicht zu denken ist.

Eine Milz bei kongenitaler Lues, denn um eine solche könnte es sich hier doch nur handeln, zeigt neben einer Hyperplasie der Pulpa stets in geringerer oder grösserer Ausdehnung myeloische Herde in derselben. Die Leber aber kann zweierlei Veränderungen aufweisen, entweder eine diffuse interstitielle Hepatitis oder aber miliare Gummen. Im Falle B. kann nach den Befunden der Milz als auch an der Leber von Lues keine Rede sein.

Sowohl die Milzveränderungen als auch die der Leber mit der zentralen Leberverfettung, der peripheren Hämosiderose und den Zeichen endothelialer Reizung können ganz denen der perniziösen Anämie gleichen. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ist leider unterblieben, dagegen zeigt das Knochenmark, wie schon vorher hervorgehoben, deutlich einen von der perniziösen Anämie abweichenden Befund.

Die Veränderungen der Milz beim Morbus Banti sind ausserordentlich charakteristisch. Sie beruhen auf einer allmählich fortschreitenden Vermehrung des Stromas auf Kosten der Parenchymzellen. Den durch diese Veränderungen hervorgerufenen Zustand der Milz hat Banti als Fibroadenie bezeichnet. In der Pulpa werden die intervaskulären Stränge breiter als normal und die venösen Sinus unregelmässig und zusammengezogen. Die Follikel verwandeln sich allmählich in sklerotische Knötchen. Die Befunde der Leber bei Morbus

Banti gleichen im 3. Stadium denen einer atrophischen Leberzirrhose. Der Morbus Banti ist also pathologisch-anatomisch durchaus verschieden von dem im Falle B. gewonnenen Befunde.

Schliesslich bleibt mir noch die Anaemia pseudoleucaemica infantum. Die Veränderungen in den Organen bei dieser Erkrankung gleichen im wesentlichen denen der myeloischen Leukämie der Erwachsenen mit dem einzigen Unterschied, dass eine Vermehrung der eosinophilen Elemente und der Mastzellen fehlt. Man findet in der Milz eine totale myeloische Metaplasie der Pulpa und vielfach, wenn auch nicht immer, völligen Schwund der Follikel. Nach dieser Beschreibung kann ich für meinen Fall B. also nicht nur die Anaemia pseudoleucaemica infantum, sondern auch die myeloische Leukämie ausschliessen. Auch die lymphatische Leukämie kommt nicht in Betracht, da sich lymphadenoitische Wucherungen nicht fanden.

Komme ich nun zu einer Übersicht, sowohl über die klinischen Symptome, als auch über die histologischen Befunde meines Falles, so bin ich der Meinung, dass es sich hier doch um eine reine Form des hämolytischen Ikterus gehandelt hat. Wenn ich bei der klinischen Betrachtung eine Anaemia pseudoleucaemica nicht ausschliessen konnte, so spricht doch der anatomische Befund gegen eine solche. Die Diagnose hämolytischer Ikterus ist also, wenn auch nicht völlig gesichert, so doch ausserordentlich wahrscheinlich gemacht. Man könnte in einem Falle, wie dem hier vorliegenden, hauptsächlich aus klinischen Erwägungen heraus, von einer forme fruste des hämolytischen Ikterus sprechen. Komme ich nun noch einmal auf die Ätiologie des hämolytischen Ikterus zurück, so bin ich, nach den Organbefunden meines Falles geurteilt, der Meinung, dass die Milz nicht der ursächliche Faktor sein kann. Die Veränderungen in der Milz waren zu geringfügig, als dass man sie als Entstehungsursache für ein Symptombild wie das im Falle B. verantwortlich machen könnte. Vielmehr muss ich mich der Anschauung Naegelis anschliessen, die als Ursache des Leidens eine krankhafte Anlage der Erythrozyten sieht.

Noch besser als der erste Fall, zeigt der nun folgende die Schwierigkeiten der Diagnose des hämolytischen Ikterus oder besser gesagt, die Schwierigkeit, bei einer mit Leber- und Milzschwellung und Ikterus einhergehenden Erkrankung den hämolytischen Ikterus auszuschliessen. Dieser Fall behandelt eine 38jährige Frau, die mit der Diagnose hämolytischer Ikterus zur Sektion kam, bei der man aber als Ursache für den Ikterus ein Choledochusdivertikel fand. Wenn ich etwas näher auf diese Abnormität der Gallenwege eingehe, so geschieht dies deswegen, weil ein Choledochusdivertikel ein ausserordentlich seltenes Vorkommnis ist, das man ohne Operation mit Sicherheit nur sehr schwer diagnostizieren kann.

Anamnese.

M. L., geboren im Dez. 1884, Vater an Herzlähmung und Lungenentzündung gestorben, Mutter herzleidend, von fünf Geschwistern der Pat., sind zwei gesund,

zwei sind in früher Kindheit an Darmerkrankungen gestorben, eine Schwester litt an Bronchialasthma. Als Kind hatte Pat. Masern, soll stets einen empfindlichen Magen gehabt haben, litt häufig an Leibschmerzen. 1897 erkrankte Pat. an Gelbsucht, die anfangs als gewöhnliche Gelbsucht aufgefasst wurde. Es bestanden keine Schmerzen in der Lebergegend. Die Gelbfärbung der Haut blieb bestehen, und Pat. merkte bald eine Auftreibung des Leibes, die hauptsächlich in den oberen Teilen des Abdomens lokalisiert war. Eine Probepunktion in der Gegend des Epigasteriums war ergebnislos. Leber war beträchtlich vergrössert, später wurde noch eine Vergrösserung der Milz festgestellt. Pat. litt an starken Druckbeschwerden im Leibe, Blähungen, starkem Hautjucken und Mattigkeit. Hin und wieder traten Schüttelfröste auf. Unter Diät, Bäderbehandlung (CO^2) und Massage besserten sich die subjektiven Beschwerden und die Hautverfärbung ging zurück. Zwei Jahre war Pat. beschwerdefrei. Im 20. Lebensjahr trat wieder Gelbsucht auf. Pat. befand sich vielfach in Behandlung, wurde Karlsbader Kuren unterzogen, ohne dass Besserung eintrat.

1907, am 24. Okt. liess sich Pat. in die Klinik von Prof. Landau aufnehmen, da sie seit 3 Wochen dauernd blutete, während früher die Menses regelmässig alle 4 Wochen 3—4 Tage anhielten. Damals bestand leichter Ikterus. Ob eine Vergrösserung von Milz und Leber vorhanden war, ist in der Krankengeschichte nicht angegeben.

Am 26. Okt. Operation, stark ikterische Verfärbung, Entfernung des linken Ovariums, das in eine mit ikterisch-seröser Flüssigkeit gefüllte hühnereigrosse Zyste verwandelt war, und Abtragung der linken Adnexe (Hämatosalpinx). Am 8. Nov. wird Pat. als geheilt entlassen.

Ikterische Verfärbung hatte abgenommen.

1909 machte Pat. wegen anhaltender Gelbsucht eine Kur durch (Liegekur, Ölkur) und wurde im Anschluss daran operiert, da Kolikanfälle und Schüttelfrost auftraten. Operation bei Dr. Schürmeier. Bericht: Gallenblase gurkenförmig vergrössert, leichte Adhäsionen in der Regio pylorica, Lösung der Adhäsionen, Gallenblase ohne Schwielen. Cholezystomie, Durchspülung nach dem Darm, Sondierung der Gallenblase, die kleine Steine enthält. Narkosenkollaps, künstliche Atmung, dadurch Störung der Asepsis. Pat. musste nach der Operation wegen starken remittierenden Fiebers 4 Wochen in der Klinik bleiben. Die Gelbsucht soll damals zurückgegangen sein, trat aber nach 1½ Jahren im Anschluss an ein kaltes Bad wieder auf. Jetzt dauernde Gelbfärbung, keine Schmerzen, kein Hautjucken.

Am 22. Jan. 1912 wurde Pat. wieder in die Klinik von Prof. Landau aufgenommen, da sie wieder über starke menstruelle Blutungen, Schmerzen in der rechten Seite des Leibes und Brennen beim Wasserlassen klagte.

Status: Mittelgrosse Pat. in schlechtem Ernährungszustand von zartem Knochenbau. An Haut und Schleimhäuten intensiver Ikterus, der eine fahle, schmutzige Farbe zeigt. Cor: Über Mitralis ein leises systolisches Geräusch, sonst o. B. Lunge: Die unteren Grenzen sind ziemlich hoch, sonst o. B. Leber: Vergrössert, von glatter Oberfläche, nicht druckempfindlich. Die untere palpable Lebergrenze überragt in der Mammillarlinie den Rippenbogen nur wenig. In der Medianlinie reicht sie bis zur Mitte zwischen Nabel und Schwertfortsatz.

Am 2. Dez. Salpingo-oopherotomia dextra. Entfernung einer Zyste. 19. Febr.: Pat. wird geheilt entlassen, Ikterus nur wenig schwächer geworden.

1914 machte Pat. auf ärztliche Anordnung eine Kur in Karlsbad durch, die keinen Einfluss auf die bestehende Gelbsucht hatte. 1915 und 1916 wieder Kuren

in Mergentheim und Karlsbad, ohne Erfolg. Der Zustand hielt an, zeitweise steigerten sich die Beschwerden unter kolikartigen Schmerzen, die sich aber spontan besserten.

Am 29. März 1921 liess sich Pat. in das Moabiter Krankenhaus aufnehmen, da sie bemerkte, dass in der letzten Zeit das Gesicht und die Beine angeschwollen und der Urin periodenweise spärlich war. Die letzten 3 Jahre waren die Menses unregelmässig.

Status: 37jährige Pat. in gutem Ernährungszustand, Haut stark ikterisch mit grauer Beifärbung, Konjunktiven und Skleren ebenfalls stark ikterisch. Cor: Über allen Ostien lautes systolisches Geräusch, Abdomen: Die Leber ist handbreit unter dem rechten Rippenbogen palpabel. Die Oberfläche ist glatt, nicht druckschmerzhaft. Gallenblase ist klein und hart. Milz 3 Querfinger unter dem linken Rippenbogen palpabel. Blutbild 30. März: Hämogl. 68%, Leukozyten 2000, Erythrozyten 2300000, Polynukl. 61%, Lymphoz. 24%, Mononukl. 7%, Eosinoph. 8%, Resistenz 0,52—28, Diazoserum stark verzögert, indirekt +.

3. April. Im Urin Bilirubin + +, Urobilin und Urobilinogen + +. im Sediment Leukozyten, massenhaft Bakterien, Wassermannreaktion im Blut negativ.

6. April. Blutbild: Erythrozyten 3630000, Leukozyten 2400, Hämogl. 68%. Polynukl. 61%, Lymphoz. 32%, Eosinoph. 3%, Mononukl. 4%.

7. April. Widalscher Versuch, Darreichung von 200 g Milch früh nüchtern

Leukozytenzählung 9 Uhr 1900
10 „ 1850
10½ „ 2025
11½ „ 1720

Resistenz 0,45—0,25.

11., 13., 15. April. Bestrahlungen. Im Urin Bilirubin +. Subfebrile Temperatur.

15. April. Widalscher Versuch ergibt wieder negatives Resultat.

18. April. Der Nachturin ist heller als der Tagurin. Im Tagurin Bilirubin —. Urobilin schwach +, im Nachturin Bilirubin schwach +, Urobilin + +.

26. April. Man fühlt die Milz nur noch 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, während die Leberschwellung nicht zurückgegangen ist.

Blutbild: Hämogl. 72%, Erythrozyten 3000000, Leukozyten 1800, Polynukl. 70%, Lymphoz. 22%, Mononukl. 6%, Eosinoph. 2%.

29. April. Widalscher Versuch 9½ Uhr vormittags, Leukozyten 1700
9.55 „ 250 g Milch
10.20 „ vormittags, Leukozyten 1620
10.50 „ „ „ 1640
11.20 „ „ „ 1920.

Pat. hat subjektiv keine Beschwerden. Da sie Operation ablehnt, wird sie zur weiteren ambulanten Behandlung entlassen.

Im folgenden Jahre war Pat. vollkommen arbeitsfähig. Ikterus bestand unverändert weiter. Keine subjektiven Beschwerden, keine Schmerzanfälle. Seit Herbst 1922 bemerkte Pat. eine Schwellung des Leibes, die ihr anfangs keine Beschwerden machte, die aber dann zunahm und sie am Gehen hinderte. Auch Beinschwellungen traten auf. Am 11. Dez. 1922 liess sich Pat. zwecks Operation in das Moabiter Krankenhaus aufnehmen.

Status: 38jährige Pat. in mässigem Ernährungszustand. Haut ikterisch mit grauen Beifärbungen, sichtbare Schleimhäute ebenfalls ikterisch. Der Leib ist stark aufgetrieben, Aszites, starkes Ödem der Beine, geringes des Gesichtes und der Sakralgegend, geringe Dyspnoe, keine tastbaren Drüsenschwellungen. Lungengrenzen beiderseits an 9. B. W. D. verschieblich, sonst o. B. Cor: Systolisches Geräusch, an der Spitze, 2PT klappend. Puls regelmässig, nicht frequent, mässige Spannung.

Abdomen stark aufgetrieben, Dämpfung in den abhängigen Partien keine Druckempfindlichkeit. Leber und Milz wegen Spannung nicht tastbar. Stuhl normal, Urin spärlich, Alb. +, Sacch. −, Bilirubin + +, Urobilin +, Urobilinogen +, viel Leukozyten und Epithelien, vereinzelt hyaline Zylinder.

Erythrozyten 2900000, Hämogl. 73%, Leukozyten 4570, Neutroph. 83%, Lymphozyten 10%, Mononukl. 1%, Eosinophile 1%, v. d. Berg Reaktion im Serum direkt +.

13. Dez. Beginn der Hämolyse 0,48% NaCl.

Komplette 0,3% NaCl.

15. Dez. Durch Bauchpunktion werden 5½ Liter stark gallig gefärbten Transsudates entleert, spezifisches Gewicht 1016. Nach Punktion Leber 3 Querfinger unter Rippenbogen tastbar, Milz handbreit vom Rippenbogen, Pat. fühlt sich erleichtert. Da man an einen hämolytischen Ikterus dachte, wurde Pat. am 16. Dez. zwecks Splenektomie auf die chirurgische Abteilung verlegt.

19. Dez. Operation. Halbe Seitenlage, untergeschobenes Kissen. Grosser, etwa 2 Querfinger unter dem Rippenbogen verlaufender Schnitt in der Nähe des Processus enciformis beginnend bis zur mittleren Axillarlinie. Gefässe ziemlich stark geschwollen, Blutung dem Ikterus entsprechend stark, Eröffnung der Bauchhöhle, aus der sich massenhaft dunkelrotes, blutiges Exsudat entleert. Orientierung infolge der massenhaften blutigen Flüssigkeit schwierig. Milz sehr gross, liegt hauptsächlich in der Zwerchfellkuppe, überragt den Rippenbogen nach abwärts verhältnismässig wenig, bandförmige Adhäsionen mit der Bauchhöhle, die erst getrennt werden müssen, um die unteren Partien der Milz frei zu bekommen. Milz in der Zwerchfellkuppe breit adhärent. Durchtrennung derselben zwischen langen Péans. Nun lässt sich die Milz nach unten verschieben und in die Nähe der Bauchwunde bringen. Der Stiel ist enorm dick. Alle venösen Gefässe stark geschwollen, namentlich auch die Gastricae. Durchschneidung zwischen doppelten Ligaturen, Milzvene auch zwischen Péans. Der Milzstiel ist enorm dick, die Milzvene so angeschwollen, dass sie zuerst für den Dünndarm gehalten wird. Sie ist so dick wie ein Duodenum. Auch die Milzarterie ist fingerdick. Der Stiel wird so versorgt, dass die Vene zwischen zwei Péans gefasst und durchschnitten wird, während der Teil, welcher die Arterie enthält, in Form einer Massenligatur zweimal, einmal mit Zwirn, einmal mit Katgut, unterbunden wird. Nach Herauswälzung der Milz zeigt sich, dass ein Stückchen Pankreassubstanz mit der Ligatur gefasst ist, die in der Bauchhöhle zurückverbleibt. Umstechung der blutenden Arterien. Die Zwerchfellblutung scheint zu stehen. Die Leberoberfläche setzt sich aus kleinen, harten, von weissgrauen Bindegewebszügen abgegrenzten Höckern zusammen.

Probeexzision, Bauchdeckennaht zum Teil in mehreren Etappen.

Der Puls ist nach der Operation ganz gut, 3 Stunden später lässt der Puls plötzlich nach und erholt sich nicht mehr, trotz Exzitantien.

19. Dez. 5.30 Uhr Exitus letalis.

Sektionsbefund:

Milz: Länge 18 cm, Breite 10 cm, Höhe 11 cm.

Die Kapsel der Milz ist gespannt. Die Oberfläche dunkelrotviolett. Die Schnittfläche ist ebenfalls dunkelrotviolett. Follikel sieht man nur als ganz spärliche und ziemlich unregelmässig liegende, scharf begrenzte weisse Fleckchen, deren Durchmesser fast nirgends ½ mm übersteigt. Trabekel sind kaum zu erkennen.

Die Leber ist von annähernd normaler Grösse. Sie hat eine Länge (frontal) von 25 cm, die Breite (sagittal) des rechten Lappens beträgt 18 cm, des linken Lappens

17 cm. Die Dicke des rechten Lappens 8 cm, des linken Lappens 7 cm. Die Oberfläche ist etwas höckrig. Die Höhe der Höcker beträgt bis 2 mm. Der Durchmesser wechselt von 2–3–5–6 mm. Die Farbe der Oberfläche ist eine rötlichgraue mit einem Stich ins grünliche. In der Mitte der Höcker sieht man vielfach kleine grünlichschwärzliche Fleckchen von ungefähr 1 mm Durchmesser. Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung undeutlich und durch andersartige Zeichnung ersetzt. Die Schnittfläche ist durchzogen von zahlreichen sich verflechtenden Streifen von graurötlicher Farbe und etwas derberer Konsistenz. Die dazwischen liegenden Partien bestehen aus unregelmässigen, leicht erhabenen graugelben Fleckchen, in denen manchmal die zentralen, manchmal die peripheren Partien eine ganz schmale Zone grüner Verfärbung aufweisen. Ein grosser Teil des rechten Leberlappens ist eingenommen von grossen, gallig imbibierten, zum Teil mit Konkrementen gefüllten, erweiterten Gallengängen. Die abführenden Gallenwege in das Gebiet der Leberpforte zeigen schwerste Veränderungen. Die Gallenblase ist ausserordentlich vergrössert. Ihre Kuppe überragt den Leberrand um fast 4 cm. Ihre Gesamtlänge beträgt 13–14 cm. Sie ist mit einem schleimigen Sekret angefüllt. Die Wand ist schmutzig graurot verfärbt, verdickt, die Schleimhaut ersetzt durch eine schmutziggraurote Fläche mit mehrfachen strahligen Narben und vereinzelten kleinen gelben Fleckchen. Unmittelbar hinter dem Gallenblasenhals findet sich in ungefähr $^1/_2$ cm Länge eine so starke Verengerung des Ductus cysticus, dass sie kaum für die feinste Sonde durchgängig ist. Der übrige Ductus cysticus ist auf erheblich über Daumendicke erweitert. Seine Länge beträgt 5—6 cm. Der Ductus hepaticus, von seiner Teilungsstelle in die Leberpforte bis zur Vereinigung mit dem Zystikus, ist etwas weniger, etwa daumendick, erweitert. Die Länge dieses Teils beträgt ungefähr 4 cm. Der danach folgende Abschnitt des Choledochus in ungefähr 2 cm Länge ist auf nicht ganz Daumendicke erweitert, die Wandungen der eben erwähnten Abschnitte der Gallenwege sind stark grünlich imbibiert. Der nun folgende zum Darm führende Abschnitt des Choledochus in ungefähr 6 cm Länge ist kollabiert. Der Umfang beträgt $^1/_2$, höchstens 1 cm. 4 cm oberhalb der Papille mündet in ihn der Ductus pancreaticus. Die Wand dieses Choledochusabschnittes zeigt keine Spur galliger Verfärbung. An der Übergangsstelle des erweiterten, in den kollabierten Choledochusabschnitt findet sich eine seitliche rundliche Öffnung, die einen ungefähren Durchmesser von 2–3 mm hat. Sie führt in eine kugelige Höhle hinein, deren Durchmesser ungefähr 3 cm beträgt, deren Wandung ca. $1^1/_2$ mm dick und deren Innenhaut glatt und von rötlichgrauer, leicht grünlich scheinender Farbe ist. Dieses Divertikel liegt dem Choledochus unmittelbar medial an und ist nur mit dem Pankreaskopf an einer relativ kleinen Fläche verwachsen, sonst überall frei von der Umgebung zu isolieren. Die Leberarterie und die Pfortader zeigen keine Besonderheiten.

Histologische Untersuchungen.

Milz: Die rote Pulpa überragt bei weitem den follikulären Anteil. Die spärlichen Follikel sind zum Teil ziemlich gross und liegen dann in der Nähe der Trabekel und um kleinste Arterien herum. Sie lassen jedoch sämtlich die Sonderung im Keimzentrum und Keimlager vermissen. Im Gegenteil bildet den grössten Teil des Follikels eine dichte Ansammlung von Lymphozyten, die nach der Peripherie zu gewöhnlich etwas lockerer wird. Im übrigen finden sich in der Pulpa verstreut, ohne Beziehung zu Arteriolen und Trabekeln ganz vereinzelt kleine rundliche Lymphozytenanhäufungen, von denen schwer zu sagen ist, ob es sich um kleinste selbständige Follikel oder um Kalottenschnitte von grösseren Follikeln handelt. Die rote Pulpa besteht aus einem dichten Maschenwerk von Stützgerüst und Hohl-

räumen. Die zahlreichen Hohlräume, deren Durchmesser im allgemeinen die doppelte bis dreifache Weite des Zwischengewebes hat, sind dicht mit Blut gefüllt. In dem Blut sind weisse Blutkörperchen (Lymphozyten) und grosse grosskernige Zellen (Monozyten) ganz erheblich reicher vertreten, als im peripheren Blut. Die Wandung der Hohlräume besteht aus durchweg gut erhaltenem Endothel, das vielfach fast wie ein kubisches Epithel aussieht, mit quantitativem Überwiegen des Kernes über das Protoplasma. Das Zwischengewebe besteht aus mässig reichlichen spindeligen und ganz spärlichen runden Kernen, zwischen denen ganz dicht feinste Fasern zu liegen scheinen. In den Lücken dieses Stützgewebes finden sich nirgends Erythrozyten in irgendwie erwähnenswerter Menge. Die Trabekel sind an Zahl und Grösse wohl dem Alter entsprechend. Die grösseren Arterien enthalten eine dünne Media und Intima, ohne irgendwelche besonderen Veränderungen. An manchen Stellen liegen grössere Blutungen um die Arterien herum; zwischen diesen zahlreiche, mit schwarzbraunem Pigment angehäufte und verästelte Zellen. Pigmentführende Zellen und Erythrozyten reichen oft bis an die Media heran. Vereinzelt finden sich auch schmale pigmentführende Zellen zwischen den glatten Muskelfasern der Media. An anderen ähnlichen Stellen überwiegen die pigmenthaltigen Zellen erheblich über die freien roten Blutkörperchen. Die genaue Untersuchung des ganzen Präparates mit der Berliner Blaureaktion und der Schwefelammon-Turnbull-Blaureaktion ergibt hier und da nur im periarteriellen Gewebe, zwar nicht bei allen pigmenthaltigen Stellen, aber bei der grössten Mehrzahl, reichlichen Eisengehalt. Im übrigen finden sich eisenhaltige Pigmente ohne charakteristische Anordnung in geringen Mengen durch das ganze Organ verstreut, sowohl in Endothelzellen, als auch in den Zellen des Zwischengewebes und noch spärlicher innerhalb einzelner Follikel.

Die Leber zeigt das Bild schwerer Zirrhose. Innerhalb der ganz ungleichmässigen Inseln von Leberparenchym findet sich jede ursprüngliche Anordnung aufgehoben. Die Leberzellsäulen sind gut ausgebildet, aber ganz unregelmässig angeordnet. Die Zellen enthalten nur Spuren von Fett und braunem Pigment und herdförmig an der Inselperipherie grobe Tröpfchen von Gallenpigment. Die Blutkapillaren sind weit, aber nicht sehr blutreich, die Endothelzellen sind fetthaltig, hier und da sieht man eine homogene Masse in etwas erweiterten Kapillaren liegen, zwischen denen die Leberzellen atrophisch sind. Diese scheinbar homogene Masse färbt sich mit Sudan ganz leicht rötlich und scheint bei starker Abblendung aus zu Büscheln angeordneten Kristallen zu bestehen. Im polarisierten Licht leuchten diese Massen intensiv auf, beim Erwärmen schmelzen sie jedoch nicht, was bei der langen Formalinfixierung auch nicht erwartet werden konnte. Gallenzylinder sind nirgends deutlich zu sehen. Die Eisenreaktion zeigt keine Besonderheiten. Das breite Bindegewebe zwischen den Leberinseln ist im allgemeinen ziemlich zellarm, nur hier und da finden sich etwas grössere Anhäufungen von Rundzellen. In dem portalen Gewebe sind Gallengänge durchaus nicht besonders reichlich, sie sind manchmal deutlich zu erkennen, manchmal aber auf grössere Strecken hin nicht auffindbar. Bilder, die man als Gallengangwucherungen deuten müsste, sind nicht mit Sicherheit zu sehen.

Divertikel: Die mikroskopische Untersuchung des Divertikels ergab ein kernarmes Bindegewebe ohne Epithel (postmortale Abschürferung) mit spärlichen Gefässen und spärlichen Nerven, ohne irgendwelche besondere Struktur.

Wie ist man nun in diesem Fall auf die Diagnose hämolytischer Ikterus gekommen? Sehr verlockend für die Diagnose schien wohl die nur zeitweise und in Intensität sehr wechselnde Gelbsucht. Diese trat oft in Verbindung mit Schüttelfrost, Schmerzen in der Lebergegend, Mattigkeit und Hautjucken

auf, entweder ohne irgend eine erkennbare Ursache, nach einem kalten Bad oder bei Erkrankung der Genitalien. Anfälle von Verstärkung des Ikterus und der Anämie mit Schüttelfrost und Schmerzen in der Lebergegend mit Anschwellen der Leber und der Milz sind beim hämolytischen Ikterus als hämolytische Krisen bekannt. Die Anfälle können Gallensteinkoliken zum Verwechseln ähnlich sein. Gallensteine können aber auch als Komplikation von hämolytischem Ikterus auftreten, so dass die Differential-Diagnose zwischen hämolytischem Ikterus mit hämolytischen Krisen, hämolytischem Ikterus mit Cholelithiasis und Cholelithiasis ausserordentlich schwer sein kann, zumal wenn die Resistenzverminderung des hämolytischen Ikterus durch Anwesenheit von Gallensäuren, die eine Erhöhung der Resistenz bewirken, ausgeglichen wird. Dass hämolytische Krisen durch thermische Einflüsse, wie ein kaltes Bad oder durch Menstruationen oder Menstruationsstörungen hervorgerufen werden können, ist beim hämolytischen Ikterus mehrfach beobachtet.

So wäre es möglich, dass man im Falle L. schon gleich am Anfang der Erkrankung bei den mit Ikterus, Leber- und Milzschwellweg einhergehenden Anfällen an hämolytische Krisen gedacht hat. (Leider ist aus der Krankengeschichte nicht zu ersehen, ob in den ersten Krankheitsjahren nähere Untersuchungen des Blutes vorgenommen worden sind.) Viel wahrscheinlicher erscheint es mir aber, dass man in der ersten Zeit der Erkrankung den hämolytischen Ikterus gar nicht so ernsthaft mit in die diagnostischen Erwägungen gezogen hat, da doch neben den schon geschilderten Anfällen echte Koliken aufgetreten waren, dann aber besonders, weil die ikterischen Anfälle von starkem Hautjucken begleitet waren, ein Symptom, das ebenso wie die Bradykardie auf Anwesenheit von Gallensäuren im Blut zurückgeführt wird und beim reinen hämolytischen Ikterus immer fehlt, wie auch Gallensäuren im Blut nicht nachgewiesen werden können. In allen Fällen, bei denen stärkerer Pruritus aufgetreten ist, handelt es sich sicherlich um eine Kombination von hämolytischem Ikterus mit Gallengangsverschluss. Mit Recht sagen die Franzosen, der Ikterus ohne ikterische Intoxikationen sei für den hämolytischen Ikterus charakteristisch. Dass man im Falle L. zumindest einen Gallengangsverschluss für wahrscheinlich hielt, beweist die vorgenommene Operation, die aber wegen Narkosenkollapses unterbrochen werden musste. Da nun die Operation keine ganz befriedigende Erklärung für die wechselnde Gelbsucht gab und diese nach 2jähriger Besserung wieder auftrat, von jetzt an nur an Stärke wechselte, aber nie mehr ganz verschwand, vielleicht auch der mehrfach negative Ausfall des Widallschen Eiweissversuches, der bei stärkerer Leberschädigung einen Leukozytensturz hätte ergeben können, alles dieses berechtigte doch nun, den hämolytischen Ikterus mit in die diagnostischen Betrachtungen zu ziehen. Neben den vorübergehenden ganz geringen Resistenzverminderungen (0,52—0,28), die möglicherweise auf Fehlerquellen beruhte (zumal einige Tage darauf die Resistenz normal war und nun auch normal blieb), war es wohl dann auch ganz besonders die stark

verzögerte nur indirekt positive Diazoreaktion im Serum auf Bilirubin, die den Gedanken an hämolytischen Ikterus aufkommen liess.

Wie unzuverlässig aber der Ausfall der Diazoreaktion sein kann, zeigt Blum. Er beschreibt zuerst einen Fall, von Schiff und Eliasberg beobachtet, wo das Serum eines Kindes mit typischem Obstruktions-Ikterus, bei dem im Leben alle Erscheinungen für mechanischen Ikterus sprachen und das bei der Sektion eine völlige Atresie des Duktus choledochus, cystikus und hepatikus mit Hypoplasie der mit wasserklarer Flüssigkeit gefüllten Gallenblase aufwies, nur die indirekte Diazoreaktion gab. Blum selbst beobachtete zwei Fälle, wo man durch den positiven Ausfall der Diazoreaktion zur falschen Diagnose gelangt ist. Der eine Fall behandelt einen 24jährigen Mann, der an Gelbsucht mit allen Zeichen der akuten gelben Leberatrophie erkrankte, bei dem man aber auf Grund von positivem Ausfall der direkten Diazoreaktion an Choledochusverschluss dachte und eine Operation vornahm, wobei sich herausstellte, dass die Gallengänge völlig durchgängig waren. 20 Minuten post operationem Exitus letalis. Ein probeexzidiertes Leberstückchen zeigte, dass es sich um eine Leberschädigung wohl nach Art der akuten gelben Leberatrophie handelte.

Der zweite Fall betrifft ein 21jähriges Mädchen, das ganz plötzlich an Gelbsucht nach Art eines Ikterus simplex erkrankte. Bald aber traten akute cholämische Psychosen mit paranoiden Verfolgungsideen und eine motorische Unruhe auf. Wegen der fortbestehenden Psychose und der prompten Diazoreaktion, die einen Stauungs-Ikterus wahrscheinlich machte, wurde die Diagnose auf Choledochusverschluss gestellt. Die Operation ergab normale Verhältnisse und Durchgängigkeit der Gallengänge, keine Steine in der Gallenblase. 8 Tage post operationem Exitus letalis. Die Sektion ergab eine Schädigung des Leberparenchyms im Sinne toxischer Nekrose, mit reparatorischen Leberveränderungen und damit hepato-zellulärem Ikterus infolge einer chronischen Zysto-Pyelonephritis.

In beiden Fällen handelt es sich also um einen hepatogenen Ikterus. Da aber jedesmal keinerlei Zeichen einer Gallenstauung vorhanden waren und das Bilirubin doch die direkte prompte Diazoreaktion ergab, zieht Blum daraus den Schluss, dass man nicht immer eine Gallenstauung annehmen darf, wenn es sich um prompte direkte Diazoreaktion handelt. Umgekehrt aber muss ich aus dem Fall L. den Schluss ziehen, dass man aus einem verzögerten Auftreten der direkten Diazoreaktion nicht immer auf den sogenannten dynamischen Ikterus schliessen darf, zumal wenn, wie in diesem Falle, bei späterer Untersuchung die direkte Diazoreaktion positiv war.

Wahrscheinlich glaubte man, dass hier neben dem dynamischen, in diesem Falle also hämolytischen Ikterus, sich ein mechanischer Ikterus entwickelt hat, der wieder die prompte Diazoreaktion gab, galt doch früher der Grundsatz „direkte Diazoreaktion gleich mechanischer, verzögerte oder indirekte Diazoreaktion gleich dynamischer Ikterus" für unumstösslich.

Das Blutbild im Falle L. zeigte eine Anämie mittleren Grades, ohne irgendwelche Abnormitäten in der Grösse und der Form der Erythrozyten. Der Urin enthielt neben Urobilin und Urobilinogen immer Bilirubin. Beides, also der Urin- und der Blutbefund, Umstände, die gegen die Diagnose hämolytischer Ikterus hätten sprechen müssen. Aus dem terminalen Aszites und den Ödemen an Beinen, Gesicht und Sakralgegend Schlüsse für oder gegen den hämolytischen Ikterus zu ziehen, halte ich nicht für möglich, da das Krankheitsbild des hämolytischen Ikterus noch zu kurze Zeit bekannt ist und Beobachtungen über die letzten Stadien der Erkrankung noch zu gering sind. Jedenfalls geht aus dem oben Gesagten hervor, wie schwierig in diesem Fall die Verhältnisse lagen, wie vieles gegen, vieles aber auch für den hämolytischen Ikterus sprach, so dass die Fehldiagnose nur allzu begreiflich erscheint, zumal doch ein Choledochusdivertikel, wie es sich in diesem Fall bei der Sektion ergab, eine ausserordentlich seltene Erscheinung ist und eine Diagnose vor der Operation nur mit Wahrscheinlichkeit zu stellen möglich ist.

Während im Jahre 1897 in der Literatur nur ein Fall von Choledochusdivertikel bekannt war, konnte Kehr im Jahre 1913 schon 19 Fälle, Zipf im Jahre 1923 bereits 48 Fälle zusammenstellen. Dass in letzten Jahrzehnten den Chirurgen im Verhältnis zu früheren Jahren so viele Fälle von Choledochusdivertikeln zu Gesicht kamen, muss man wohl auf die Entwicklung der Bauchchirurgie und da wiederum auf die Entwicklung der Chirurgie des Lebersystems und ihrer Ausführungsgänge zurückführen. Man hat fälschlicherweise dem Choledochusdivertikel auch den Namen idiopathische Gallengangszyste gegeben, fälschlicherweise deswegen, weil man nicht von Zystenbildung sprechen kann, wenn, wie beim Choledochusdivertikel, ein zuführender und ein abführender Gang zu dieser Erweiterung führen.

Was die Entstehungsursache eines solchen Divertikels anbetrifft, so muss man nach Zipf zwei Punkte unterscheiden: 1. die eigentliche Ursache, 2. die auslösenden und begünstigenden Faktoren.

Pathogenetisch wird das Choledochusdivertikel teils als angeborene, teils als erworbene Missbildung aufgefasst. Die Anhänger der letzteren Richtung sehen als Ursache entweder eine Verlegung des gemeinsamen Gallenganges durch eine Erkrankung des Pankreas oder einen Tumor, oder aber eine narbige Stenose infolge Wandusur bei Steinleiden. Diese Theorie wird heute von den allerwenigsten Autoren anerkannt, mehr Anhänger findet diejenige, die als Ursache eine angeborene Anomalie des Choledochus sieht. Da aber stösst man wiederum auf die verschiedensten Meinungen. Schürholz schliesst sich der Meinung Flechtenmachers an, der folgende Erklärung gibt: „Die Leber besteht bekanntlich aus zwei Schläuchen, die durch Sprossung aus dem Duodenum in das ventrale Darmgekröse vorgetrieben werden. Der Choledochus selbst bildet sich aus einer Ausbuchtung der Wandteile des Duodenums, aus dem die erwähnten Schläuche hervorgingen. Es kann also leicht durch abnorme

Knospung zu solch einem Divertikel bzw. bei Abschnürung desselben zu einer Zystenbildung kommen."

Andere Autoren halten als Ursache des Choledochusdivertikels einen abnormen Verlauf des unteren Teiles des Choledochusabschnittes bzw. seiner Ausmündungsstelle in den Darm, dann weiter eine primäre Wandschwäche, schliesslich eine primäre angeborene Dilatation des Choledochus. Budde wies auf Grund seiner histologischen Befunde nach, dass die sackartige Erweiterung eine durch Pankreasversprengung verursachte primäre Divertikelbildung sei und auf gleicher Stufe stehe mit dem im Duodenum vorkommenden angeborenen Divertikel. In einer später erschienenen Arbeit lässt Budde diese seine erste Anschauung zum Teil fallen und gibt folgende Erklärung für das Entstehen des Choledochusdivertikels: „Das Epithel der primitiven Gallenausführungsgänge gerät an umschriebenen Stellen in übermässiges Wachstum. Die entstehende mächtige Zellkugel erhält durch nachträglichen Zellzerfall eine einheitliche Lichtung. Ursache der starken Zellwucherung ist zu weitgehende Rückbildung der ursprünglich dem Gallengange zugehörigen und in Gallengangsdrüsen ungewandelten Leberzellstränge. Pankreasläppchen geraten erst später in die Zystenwand." — Die angeborene Missbildung ist aber nicht die direkte Ursache aller klinischen Erscheinungen, die man beim Choledochusdivertikel findet. Zum Auftreten der Symptome bedarf es noch anderer Momente, die Zipf als auslösende oder begünstigende Faktoren bezeichnet. Als solche werden z. B. vorübergehende Schleimhautschwellungen oder vorübergehender Verschluss der Papille und Stauungszustände katarrhalischen oder spastischen Ursprungs angesehen. Infolge dieser Zustände kommt es dann zur Gallenstauung, Dilatation und sekundärer winkliger Abknickung des Divertikels. Budde sieht in der auf angeborener Anomalie beruhenden divertikelartigen Ausbuchtung des Choledochus nur den Urzustand des Krankheitsbildes. „Nun müssen die Schädlichkeiten des Lebers und vor allem der zeitliche Ablauf des Daseins hinzutreten, um aus der Krankheitsanlage eine Krankheit zu machen." Er führt die Vergrösserung des Divertikels auf den durch die Schwerkraft bedingten Inhaltsdruck und weiter auf die Inhaltsstauung durch sekundäre Abknickung zurück. „In den meisten Fällen wächst die Zyste zunächst nur durch Inhaltsdruck. Die Inhaltsstauung mit Ikterus ist der Anfang vom Ende, weil sie nicht mehr behoben wird. In einer Minderzahl von Fällen tritt zeitweise Inhaltsstauung mit Kolikschmerzen verbunden auf, zuletzt wird daraus ein Dauerzustand." Die Gallenstauung, wie sie auch entstehen möge, kann nun zu einer Dilatation von Zystikus, Hepatikus und der intrahepatischen Gallengänge und schliesslich zu dem Bilde der biliären Leberzirrhose führen. Hiermit komme ich auf die klinischen Symptome des Choledochusdivertikels zu sprechen: Es ist ein Leiden, das zwar kein Lebensalter verschont, jedoch vorwiegend im jugendlichen Alter manifest wird. Der jüngste bekannte Fall (Heiliger) betrifft eine männliche Frühgeburt von 40 cm Länge und 1890 g

Gewicht, der älteste einen von Flechtenmacher beschriebenen Fall einer 60jährigen Frau. Auffallend ist, dass das weibliche Geschlecht bedeutend häufiger von dem Leiden befallen wird, als das männliche, wie ja überhaupt nicht nur bei Steinerkrankungen, sondern auch bei Missbildungen im Bereich des Lebersystems das weibliche Geschlecht häufiger betroffen gefunden wird, als das männliche. Das Leiden zeigt oft eine chronische Entwicklung, es kann aber auch über Monate und Jahre hinaus latent bleiben oder nur ganz geringe Erscheinungen hervorrufen, um dann aber plötzlich im Pubertätsalter klinisch manifest zu werden oder sich zu verschlimmern. Die Literatur verzeichnet einen Fall einer 18jährigen weiblichen Person, die im 7. Schwangerschaftsmonat plötzlich so heftige Koliken bekam, dass die künstliche Frühgeburt eingeleitet werden musste. Nach der Entbindung entdeckte man den Tumor, zwei Tage später trat Ikterus auf. Einen anderen Fall von akut einsetzenden Erscheinungen berichtet Schloessmann: Ein 7jähriges Mädchen erkrankt ganz plötzlich an Ikterus, Tumor, Temperaturerhöhung und Bauchfellreizung. Ein Beispiel für die ganz chronische Entwicklung des Leidens zeigt ein von Dreesmann beschriebener Fall, bei dem Krankheitserscheinungen seit 23 Jahren bestanden. —

Die im Vordergrunde stehenden klinischen Erscheinungen bei dem Choledochusdivertikel sind Tumor in der Oberbauchgegend, Schmerzen und Ikterus. Der Tumor kann sich zu beträchtlicher Grösse entwickeln, ohne dass die Patienten darauf aufmerksam werden. Zwar finden sich dann in der Anamnese Angaben, wie jahrelange Magenbeschwerden, die auf ein Wachstum des Tumors hinweisen; die Patienten gehen aber oft erst dann zum Arzt, wenn ihnen oder der Umgebung die Auftreibung des Leibes auffällt. So beschreibt Kolb den Fall eines 10jährigen Mädchens, dass in der Schule immer getadelt wurde, weil „es den Bauch vorstrecke".

Meist aber geht das Wachstum des Tumors mit unangenehmem Druckgefühl in der Leber oder mit heftigen kolikartigen oder kontinuierlichen Schmerzen im Oberbauch einher. Die Grösse des Tumors schwankt sehr. Variationen von Faust- bis über Mannskopfgrösse kommen vor.

Neben Tumor und Schmerzen gilt als drittes Kardinalsymptom, der Ikterus. Dieser kann Jahre und Jahrzehnte bestehen, wechselt aber meist sehr in seiner Intensität. Es können aber auch ganz kurze Anfälle von Ikterus auftreten. Weiss z. B. berichtet solch einen Fall, bei dem der Ikterus nur ganz vorübergehend bestand und der Tumor trotz des Verschwindens der Gelbsucht weiter wuchs. Im Fall Weiss kann also (nach Budde) „der Inhalt nicht unter Stauung gestanden haben, sondern der Sack wuchs infolge des nach unten wirkenden Inhaltsdrucks, der in der Schwerkraft des Inhalts begründet liegt, weiter. Erst der gegen Lebensende wieder auftretende Ikterus zeigt mit anderen subjektiven Erscheinungen einhergehend, den erneuten Eintritt der Gallenstauung an. Diese ist dann auf eine sekundäre Abknickung zurückzuführen."

In meinem Falle L. wird in der Krankengeschichte angegeben, dass die Patientin schon immer einen empfindlichen Magen gehabt und sehr viel an Leibschmerzen gelitten habe, was man wohl auf das Wachstum des Divertikels zurückführen kann. Bezeichnend ist, dass die ersten deutlichen Symptome im 13. Lebensjahre, also im Pubertätsalter auftraten, eine Zeit, in der die Manifestation der Erscheinungen des Choledochusdivertikels sehr oft beobachtet worden ist. Merkwürdig aber erscheint es mir, dass schon in diesem frühen Stadium der Erkrankung Zeichen von Stauung im Portalkreislauf auftraten; denn eine solche muss man wohl für den damals schon beobachteten Milztumor verantwortlich machen.

Dass aber die Stauung zeitweise zurückging, beweist eine zwei Jahre währende Besserung der subjektiven Beschwerden und ein Zurückgehen der Hautverfärbung. Auch später, im März 1921, trat wieder Stauung in Form von Ödemen an Gesicht und Beinen auf, die aber nach kurzem Aufenthalt im Moabiter Krankenhaus wieder verschwanden, so dass Patientin ein ganzes Jahr arbeitsfähig und ohne Beschwerden war; nur die ikterische Hautverfärbung blieb jetzt dauernd bestehen. Nach einem Jahr aber war die Stauung so hochgradig, dass an ein spontanes Zurückgehen nicht mehr zu denken war.

Man kann vielleicht diesen Fall mit dem von Budde folgendermassen charakterisierten vergleichen: „In einer Minderzahl von Fällen tritt zeitweise Inhaltsstauung mit Kolikschmerzen verbunden, auf, zuletzt wird daraus ein Dauerzustand". In meinem Falle L. muss ein gewisser Grad von Inhaltsstauung in den letzten Jahren immer bestanden haben. Dies beweist der nicht weichende Ikterus. Zeitweise trat diese Inhaltsstauung stärker auf, so dass durch das prall gefüllte Divertikel ein Druck auf die Portalvenen ausgeübt wurde, bis schliesslich so hohe Grade erreicht wurden, dass die Inhaltsstauung nicht mehr zurückging.

Näher auf die histologischen Veränderungen im Falle L. einzugehen halte ich nicht für notwendig. Ich will nur kurz andeuten, dass die Leber dem Bilde der biliären Leberzirrhose entspricht und auch die Milz Veränderungen zeigt, die man in Fällen von Pfortaderstauung bei lebensfrischer Konservierung findet.

Ziehe ich nun Vergleiche zwischen den Veränderungen der Milz im Falle L. mit denen beim hämolytischen Ikterus gefundenen, so habe ich den Eindruck, dass die Milz ebensogut auch in das Bild des hämolytischen Ikterus passen könnte. Zwar fehlt die von fast allen Autoren beschriebene starke Blutüberfüllung der Pulpa, im Gegensatz zur Blutleere der Sinus; doch sind auch in der Literatur des hämolytischen Ikterus Fälle verzeichnet, die diese Veränderungen nicht aufzuweisen haben. Hattesen sah Fälle von sicherem hämolytischen Ikterus, bei denen die exstirpierten Milzen im allgemeinen eine auffällige Veränderung der Organstruktur nicht ergaben. Auffallend war nur der hohe Eisengehalt, der sich in Form von Pigmentablagerungen innerhalb

der Zellen zeigte. Ausserdem waren viel erythrozytenhaltige Zellen in der Milz vorhanden.

Mit der oben angeführten Behauptung will ich andeuten und damit komme ich wieder auf das eigentliche Thema meiner Arbeit zurück, dass wohl ein typischer Befund der Milz mit Blutüberfüllung der Pulpa und relativer Blutleere der Sinus im Zweifelsfalle die klinische Diagnose „hämolytischer Ikterus" bestärken kann, dass aber geringe Veränderungen der Milz, wie im Falle Hattesen, bei ausgesprochenen klinischen Erscheinungen nicht gegen die Diagnose „hämolytischer Ikterus" sprechen können. Es bestätigt sich also immer wieder die Tatsache, dass die pathologische Histologie der Milz ein viel weniger geklärtes Gebiet ist, als man nach den makroskopisch oft so verschiedenen Bildern annehmen sollte.

Literaturverzeichnis[1]).

Adler, Verh. D. Ges. f. inn. M. 34. 1922. — *Bayer,* D. m. W. 19. 1924. — *Beck,* Mschr. f. Kindhlk. 28. 1924. — *Barkmann,* Kl. Wschr. 20. 1923. — *Beckmann,* D. Arch. f. klin. M. 130. 1919. — *Blum,* M. Kl. 49. 1923. — *Budde,* D. Ztschr. f. Chir. 157. 1920. 185. 1924. — *Dreesmann,* D. Ztschr. f. Chir. 401. 1908. — *Dick,* M. Kl. 1925. S. 35. — *Eppinger,* Die hepatolienalen Erkrankungen. — *Freymann,* Kl. Wschr. 45. 1922. — *Graf,* D. Ztschr. f. Chir. 1914. — *Gross,* M. Kl. 1920. S. 119. — *Guizetti,* Zieglers Beitr. 52. 1912. — *Gänsslen* und *Zipperlen,* D. Arch. f. klin. M. 146. 1925. — *Herz,* Mschr. f. Kindhlk. 29. 1925. — *Hymans v. d. Berg* und *Snapper,* Klin. Wschr. 24 u. 25. 1914. — *Hattesen,* Mitt. Grenzgeb. 1924. — *Heiliger,* Inaug.-Diss. Giessen 1910. — *Kolb,* Inaug.-Diss. München 1908. — *Levi,* Klin. Wschr. 305. 1923. — *Mc Nee,* M. Kl. 28. 1913. — *Meulengracht,* D. chronische heriditäre hämolyt. Ikterus. — *Resch,* Jb. f. Kindhlk. 105. — *Schloessmann,* D. Ztschr. f. Chir. 159. — *Schön,* D. m. Wschr. 46. 1920. — *Schürholz,* Arch. f. klin. Chir. 118. 1921. — *Schüpbach,* Erg. d. Inn. M. 25. 1924. — *Weiss,* B. kl. W. 1909. S. 1843. — *Zipf,* Arch. f. klin. Chir. 122. 1923.

[1]) Das Verzeichnis enthält nicht sämtliche in der Arbeit in bezug genommene Literatur, sondern nur die Schriften und Arbeiten, die das vorliegende Thema unmittelbar betreffen.

Lebenslauf.

Ich bin am 2. Juni 1898 als Tochter des Rabbiners Dr. Isaac Rosenberg und seiner Ehefrau Bertha geb. Höchster in Thorn (Westpreussen) geboren. Von 1904 an besuchte ich das dortige Lyzeum und absolvierte es im Jahre 1914. 3 Jahre war ich dann von der Schule fern, trat 1917 in das Oberlyzeum in Thorn ein, legte 1919 daselbst das Lehramtsexamen ab und ein Jahr darauf die Nachprüfung für das Abiturium am Realgymnasium. Im Sommersemester 1920 liess ich mich bei der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät in Frankfurt/Main immatrikulieren, im Wintersemester 1920/21 bei der medizinischen Fakultät in Berlin. Dort machte ich im Sommersemester 1922 die medizinische Vorprüfung und im Sommersemester 1925 das Staatsexamen.

Ich hörte unter anderen bei folgenden Professoren: Goldscheider, Klemperer, Bier, Borchardt, Bumm, Franz, Czerny, Lubarsch, Bornhoeffer, Graef, Passow. In der Praktikantenzeit arbeitete ich 4 Monate in der Poliklinik und dann in der Klinik von Geheimrat Goldscheider.

Druck von Carl Ritter, G. m. b. H.
Wiesbaden.